Aus dem Institut für Pharmakologie der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

BETASYMPATHOLYTISCHE AKTIVITÄT, KARDIOSELEKTIVITÄT, INTRINSISCHE AKTIVITÄT UND PHARMAKODYNAMISCHE WIRKDAUER VON (—) UND (+) PENBUTOLOL

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

GUNTER NEUSER
Reinhardshagen

Düsseldorf
1983

Aus dem Institut für Pharmakologie der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. K. G r e e f f

Betasympatholytische Aktivität, Kardioselektivität, intrinsische Aktivität und pharmakodynamische Wirkdauer von (-) und (+) Penbutolol

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gunter Neuser
Reinhardshagen

Düsseldorf

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0058

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:

Referent
gez.:

Korreferent

gez.:

Meinen lieben Eltern

Semper homo bonus tiro est

(Martial)

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter der Abteilung für Elektrophysiologie des Pharmokologischen Institutes der Universität Düsseldorf, Herrn Doz. Dr. Dr. U. Borchard, dessen wertvolle Ratschläge und Hilfestellungen erst die Anfertigung der vorliegenden Arbeit ermöglichten. Ferner gilt es Dank zu sagen den Mitarbeitern des Pharmakologischen Institutes der Universität Düsseldorf namentlich Frau Dr. Hirth, Herrn Dr. Haffner, Herrn Dipl.-Ing. Springer und den technischen Assistentinnen Frau Stöcker und Frau Gelhaar, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	3
3.	Ergebnisse	8
3.1	$ß_1$- bzw. $ß_2$-sympatholytische Wirkungen von (-) und (+) Penbutolol	8
3.1.1	Rechte spontan schlagende Vorhöfe	9
3.1.2	Papillarmuskel	12
3.1.3	Trachea	12
3.2	Dauer der ß-sympatholytischen Wirkung von (-) und (+) Penbutolol im Vergleich zu anderen Rezeptorenblockern	17
3.3	Unspezifische Membranwirkung von (-) und (+) Penbutolol	22
3.3.1	Rechte spontan schlagende Vorhöfe	22
3.3.2	Papillarmuskel	24
3.3.3	Trachea	28
3.4	Einfluß von (-) und (+) Penbutolol auf elektrophysiologische Parameter der Myokardzellmembran	28
4.	Diskussion	36
5.	Zusammenfassung	46
6.	Literaturverzeichnis	48

1. Einleitung

In den letzten Jahren haben die adrenergen ß-Rezeptorenblocker zunehmende therapeutische Bedeutung erlangt. In der Bundesrepublik Deutschland stehen derzeit über 20 verschiedene Präparate zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Affinität zum Rezeptor, ihrer intrinsischen sympathomimetischen Aktivität (ISA), ihrer unspezifischen Membranwirkung, der Relation zwischen $ß_1$- und $ß_2$- Rezeptorblockade sowie ihrer physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden (Bolte, 1979; Frishman, 1980).

Für die 1981 in den Handel eingeführte Substanz Penbutolol (Betapressin^R) kommt als weiteres differenzierendes Kriteriun die Stereospezifität hinzu.(s. Abb. 1), denn Penbutolol stellt die für die ß-Blockade verantwortliche linksdrehende (-)Form dar (Kaiser, 1980), während die meisten übrigen ß-Blocker als Razemat vorliegen. Die rechtsdrehende (+)Form der ß-Blocker entfaltet ihre ß-adrenolytische Wirkung im Vergleich zur linksdrehenden Form erst bei ca. 50-fach höheren Konzentrationen (Howe und Shanks, 1966; Barrett und Cullum, 1968). Da die spezifische Rezeptorenblockade von (+) Penbutolol nur schwach ausgeprägt ist, bleibt die Frage zu beantworten, ob unspezifische Membranwirkungen, sei es im Sinne einer antiarrhythmischen, chinidinartigen oder einer Ca^{2+}-inhibitorischen kardiodepressiven Wirkung, durch Weglassen der rechtsdrehenden Form vermieden werden.

Die unspezifische Membranwirkung der sogenannten membranstabilisierenden ß-Blocker ist mit ihrer Lipophilie verbunden. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Wirkung erst bei 50 - 100-fach höheren Konzentrationen auftritt, als sie für die ß-Blockade erforderlich sind(Hellenbrecht et al., 1973).

Penbutolol

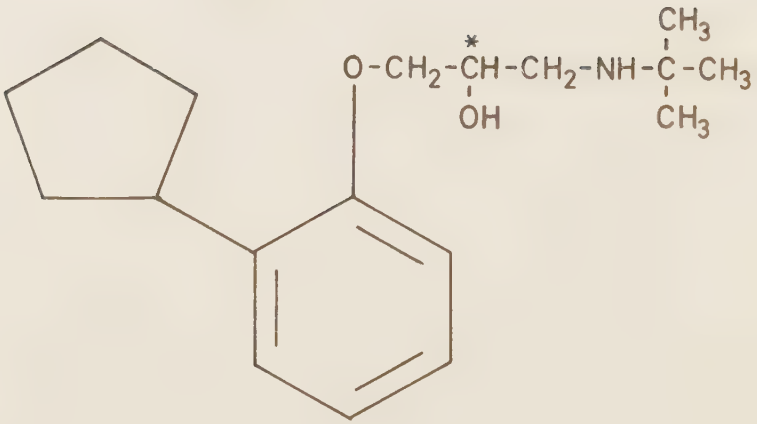

Abb. 1:
(-) Penbutolol (Betapressin^{R}) ist als linksdrehendes Isomeres in den Handel eingeführt worden.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um die ß-blockierende sowie die unspezifische Membranwirkung von (-) und (+) Penbutolol an Trachea, Herzmuskulatur und Sinusknoten zu differenzieren und die pharmakodynamische Wirkdauer von (-) Penbutolol mit der von Atenolol, Acebutolol und dessen Metaboliten Diacetolol sowie Propranolol zu vergleichen.

2. Material und Methoden

Die Versuche wurden an 300 - 400 g schweren Meerschweinchen durchgeführt, die 48 und 24 Stunden vor Versuchsbeginn jeweils 2 mg/kg i.p. Reserpin erhielten. Den durch Nackenschlag getöteten Tieren wurden die Herzen und die Trachea entnommen und in Krebs-Henseleit-Lösung inkubiert, die folgende Zusammensetzung hatte (mmol/l): NaCl 118; KCl 4,7; $CaCl_2$ 1,8; $MgCl_2$ 1,2; $NaHCO_3$ 25,0; NaH_2PO_4 1,2; Glukose 10,1. Die Lösung wurde mit Carbogen (95 % O_2, 5 % CO_2) begast, hatte einen pH-Wert von 7,4 und eine Temperatur von 31°C.

Die Trachea wurde spiralig geschnitten. Ca. 2,5 cm lange von Bindegewebe befreite Streifen wurden in Organbädern, die mit 20 ml Krebs-Henseleit-Lösung gefüllt waren, in vertikaler Richtung ausgespannt und die Spannungsentwicklung unter isometrischen Bedingungen fortlaufend registriert. Die Vorspannung betrug initial 20 mN und wurde während einer 1-stündigen Kontrollperiode nachgeregelt. Die Spannungsmessung erfolgte mit einem Kraftaufnehmer (Statham UCII, Gould Advance, USA) und einem Verstärker (DPA-1, i.f.d. Mescher, FRG), die Registrierung mit einem Direktschreiber (Recomed, Hellige, FRG). In Vorversuchen wurden kumulative Konzentrationswirkungskurven für die durch Carbachol induzierte Spannungsentwicklung ermittelt, die sich während des Versuchsablaufs als reproduzierbar

erwiesen. Die Bestimmung der ß-Rezeptorenblockade erfolgte in Gegenwart von 10^{-6} mol/l Phentolamin und 5 x 10^{-5} mol/l Ascorbinsäure. Zunächst wurde mit 5 x 10^{-7} mol/l Carbachol eine ca. 70% des Maximums betragende Spannungsentwicklung ausgelöst, die nach 30 Minuten stabil war. Anschließend erfolgte die Relaxation durch kumulative Applikation von (±) Isoproterenol. Die unter Kontrollbedingungen im Abstand von 1 Stunde aufgenommenen Konzentrations-Wirkungskurven mit Isoproterenol waren nahezu deckungsgleich (Abb. 2). Zur Untersuchung des ß-Rezeptorenblockers wurde die Konzentrations-Wirkungskurve mit Isoproterenol vor und nach einstündiger Einwirkung des ß-Rezeptorenblockers bestimmt. Für jede Konzentration des ß-Rezeptorenblockers wurde ein neues Präparat verwendet. Die unspezifische Wirkung von (-) und (+) Penbutolol an der Trachea wurde durch kumulative Zugabe zur Badlösung gemessen und mit Kontrollversuchen verglichen.
Zur Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkdauer wurde nach Kontraktion der Tracheastreifen mit 5 x 10^{-7} mol/l Carbachol eine Relaxation mit 3 x 10^{-7} mol/l Isoproterenol ausgelöst. Anschließend wurde der ß-Rezeptorenblocker für 1 Stunde appliziert und erneut mit Isoproterenol relaxiert. Dann wurde nach Auswaschung des ß-Rezeptorenblockers im Abstand von jeweils 1 Stunde die Isoproterenol-Relaxation mehrmals wiederholt.

Versuche an isolierten Herzpräparaten

Rechte spontan schlagende Vorhöfe und rechtsventrikuläre Papillarmuskeln des reserpinisierten Meerschweinchens wurden in den oben beschriebenen Organbädern vertikal zwischen Elektrodenhalter und einem

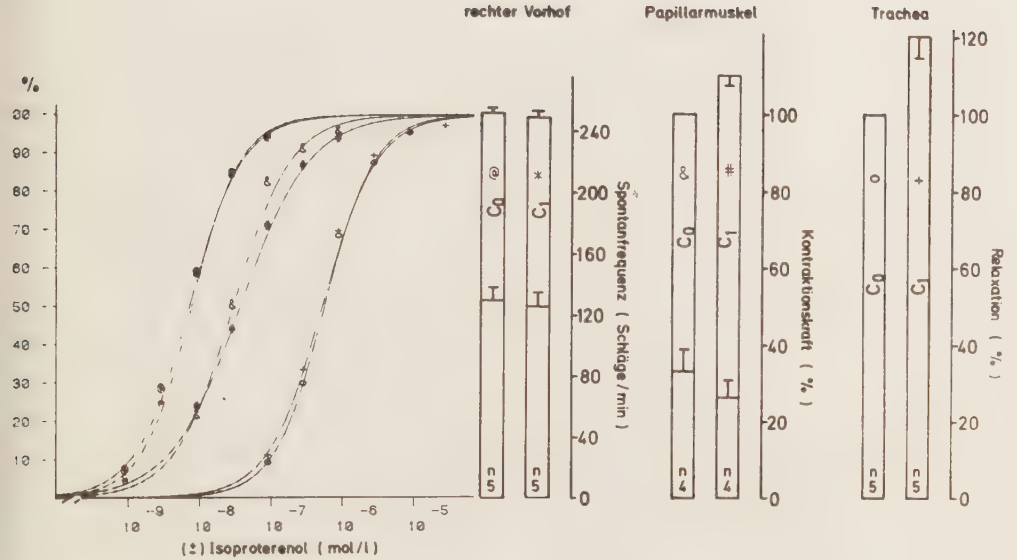

Abb. 2:

Konzentrationswirkungskurven (linke Hälfte) für die durch (±) Isoproterenol an spontanschlagenden rechten Vorhöfen, elektrisch stimulierten rechtsventrikulären Papillarmuskeln und mit 5 x 10^{-7} mol/l Carbachol kontrahierten Trachea - Spiralstreifen des Meerschweinchens ausgelösten Effekte in % des Maximaleffektes. Die Säulen geben die Ausgangsfrequenz bzw. -Kontraktionskraft sowie die maximale durch Isoproterenol stimulierte Frequenz, Kontraktionskraft und Relaxation zu Beginn (C_o) und eine Stunde nach Versuchsbeginn (C_1) wieder. Die den Kurven entsprechenden Symbole und die Zahl der Versuche sind in den Säulen angegeben. Die als Säulen dargestellte Kontraktionskraft bzw. die maximale Relaxation sind als % der maximal durch Isoproterenol auslösbaren Kontraktionskraft bzw. Relaxation zu Beginn des Versuches aufgetragen, die 6,3 ± 1,7 mN bzw. 22,6 ± 2,8 mN betrugen. Die IPN stimulierte maximale Frequenzsteigerung (C_o) und die Ausgangsfrequenz sind als Absolutwerte angegeben und betragen 122 ± 8 min^{-1} bzw. 134 ± 3 min^{-1}. Die zu Beginn und nach 1 Stunde gemessenen Versuchswerte sind nicht signifikant voneinander verschieden.

Kraftaufnehmer (Statham UCII, Gould Advance, USA) mit einer Vorspannung von 5 mN ausgespannt. Die Papillarmuskeln wurden mit 20 % überschwelligen Rechteckimpulsen von 1 ms Dauer, Reizfrequenz 1 Hz, stimuliert. Die konzentrationsabhängige Wirkung von Isoproterenol auf Spontanfrequenz und isometrische Kontraktionskraft wurde in Gegenwart von 10^{-6} mol/l Phentolamin und 5 x 10^{-5} mol/l Ascorbinsäure bestimmt. Anschließend wurde der ß-Rezeptorenblocker appliziert und nach 1-stündiger Einwirkung die Konzentrations-wirkungs-Beziehung mit Isoproterenol erneut gemessen. An einem Herzpräparat wurde jeweils nur eine Konzentration des ß-Rezeptorenblockers untersucht. Zur Bestimmung der unspezifischen Wirkung von (-) und (+) Penbutolol auf Spontanfrequenz und isometrische Kontraktionskraft wurden die Substanzen der Badlösung kumulativ zugesetzt und mit in den gleichen Zeitabständen untersuchten Kontrollpräparaten verglichen. Die Messung der ß-sympatholytischen Wirkdauer erfolgte nach einstündiger Einwirkung des ß-Rezeptorenblockers. Nach Auswaschung wurde stündlich die durch 10^{-8} mol/l Isoproterenol induzierte Steigerung der Spontanfrequenz verfolgt.

Zur Bestimmung der unspezifischen Membranwirkung wurden Aktionspotentiale mit Glasmikroelektroden (Widerstand 10 - 30 Megohm) von linken Vorhöfen des Meerschweinchens abgeleitet. Die Präparate waren in einer Plexiglaskammer horizontal zwischen einem Kraftaufnehmer und einem verstellbaren Haken ausgebreitet, der die Einstellung einer Vorspannung von 5 mN gestattete. Die Stimulation mit 1 Hz und doppelter Schwellenreizstärke erfolgte über einen Impulsgeber (Digitimer, D 4030, Digitimer Limited, England) und eine Reizisoliereinheit (850 A, WP-Instruments, USA). Die mit Glasmikroelektroden abgeleiteten transmembranären

Potentiale wurden vorverstärkt (Elektrometer 750, WP-Instruments, USA) und zusammen mit dem analog differenzierten Signal (Grenzfrequenz 1 000 Hz), dem Potential der Referenz-Glasmikroelektrode und der isometrischen Kontraktionskraft auf einem Digital-Speicheroszillograph (Explorer III, Nicolet Instrument Co., USA) registriert, auf Floppy discs gespeichert und rechnerunterstützt ausgewertet (Dietz Mincal, FRG). Es wurden folgende Meßgrößen bestimmt: Ruhepotential, Amplitude und Anstiegssteilheit des Aktionspotentials sowie dessen Dauer bei 30% bzw.. 90% Repolarisation (APD_{30} bzw. APD_{90}). (-) bzw. (+) Penbutolol wurden der Badlösung kumulativ im Abstand von 30 Minuten zugesetzt. Es wurden nur Versuche verwendet, bei denen ein stabiler Einstich in eine Vorhofzelle während der gesamten Meßdauer gewährleistet war.
Folgende Substanzen wurden verwendet:
($\pm$) Isoproterenol (Boehringer Ingelheim, FRG),
Carbachol (E. Merck, FRG),
Reserpin (Serpasil®, Ciba-Geigy GmbH., Schweiz),
Phentolamin (Regitin®, Ciba-Geigy GmbH., Schweiz),
Ascorbinsäure (E. Merck, FRG),
(-) bzw. (+) Penbutolol (Hoechst AG., FRG),
Acebutolol (Bayer AG, FRG),
Diacetolol (Röhm Pharma GmbH., FRG),
Propranolol (Rhein-Pharma Arzneimittelwerke GmbH., FRG),
Atenolol (ICI-Pharma, Arzneimittelwerk Plankstadt, FRG).

Statistik: Auswertung und Mittelwerte sind zusammen mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) angegeben. Unterschiede zwischen den Meßdaten wurden mit dem gepaarten bzw. ungepaarten t-Test überprüft, wobei ein P-Wert von $< 0{,}05$ als Signifikanzkriterium verwendet wurde.

Die scheinbare Gleichgewichtskonstante K_B für die Interaktion des ß-Rezeptorenblockers mit dem Rezeptor wurde entsprechend der Gleichung bestimmt (Schild, 1947):

$$K_B = \frac{[\text{ß-Rezeptorenblocker}]}{K_Q - 1}, \text{ wobei } -\log K_B = pA_2 \text{ ist.}$$

Das Konzentrationsverhältnis K_Q wurde aus den normierten Konzentrations-Wirkungskurven ermittelt und stellt das Verhältnis der EC_{50} für die (±) Isoproterenol-Wirkung in Gegenwart des ß-Rezeptorenblockers zur EC_{50} in dessen Abwesenheit dar. Trägt man den log $(K_Q - 1)$ gegen den log [ß-Rezeptorenblocker] auf (Schild-Plot), so ergibt der Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse den Wert für $-pA_2$, der ein Maß für die Affinität zum Rezeptor ist.

3. Ergebnisse

3.1 $ß_1$- bzw. $ß_2$-sympatholytische Wirkung von (-) und (+) Penbutolol

Zur Analyse der ß-sympatholytischen Wirkung von (-) und (+) Penbutolol an rechten Vorhöfen, rechtsventrikulären Papillarmuskeln sowie Tracheastreifen des Meerschweinchens wurde zunächst in Kontrollversuchen untersucht, ob sich die durch Isoproterenol auslösbare Wirkung auch nach einstündiger Versuchsdauer wiederholen läßt. Wie aus Abb. 2 hervorgeht, sind die im Abstand von einer Stunde aufgenommenen Konzentrations-Wirkungskurven für alle 3 Gewebe nahezu deckungsgleich. Der durch Isoproterenol auslösbare maximale Frequenzansteig blieb in etwa gleich, während der maximale Anstieg der isometrischen

Kontraktionskraft der Papillarmuskeln bzw. die maximale Relaxation der Trachea um 10% bzw. 20% zunahm.
An einem Gewebe wurde jeweils nur eine Penbutolol-Konzentration nach einstündiger Einwirkung untersucht.

3.1.1 Rechte spontan schlagende Vorhöfe

(-) Penbutolol führt im Konzentrationsbereich von 10^{-8} - 3,16 x 10^{-7} mol/l zu einer Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungskurven für die durch Isoproterenol hervorgerufene Frequenzzunahme spontan schlagender rechter Meerschweinchenvorhöfe (Abb. 3). Unter ß-Rezeptorenblockade bleibt sowohl die Ausgangsfrequenz wie auch die Maximalfrequenz nach Isoproterenol für alle Penbutolol-Konzentrationen nahezu gleich groß. Die Kontrollen vor Penbutolol-Gabe sind für alle Versuchsgruppen zusammengefaßt.
Auch (+) Penbutolol (10^{-7} bis 3,16 x 10^{-6} mol/l) bewirkt eine Parallelverschiebung der Konzentrations-Wirkungskurven (Abb. 4), die jedoch erst bei höheren Konzentrationen als bei (-) Penbutolol eintritt.
Ab 10^{-6} mol/l (+) Penbutolol nimmt sowohl die Ausgangsfrequenz wie auch die durch Isoproterenol stimulierbare Maximalfrequenz ab. Trägt man den Logarithmus der Penbutolol-Konzentration gegen den Logarithmus des Quotienten aus EC_{50} des Isoproterenol-Effektes in Gegenwart und Abwesenheit von Penbutolol minus 1 auf (Schild-Plot), so läßt sich aus dem Schnittpunkt mit der Abszisse der pA_2-Wert bestimmen (Abb. 9). Er gibt diejenige Penbutolol-Konzentration an, die eine Verdopplung der Isoproterenol-Konzentration notwendig macht, um den gleichen Effekt wie in Abwesenheit des ß-Blockers zu erzielen. Für die Wirkung von

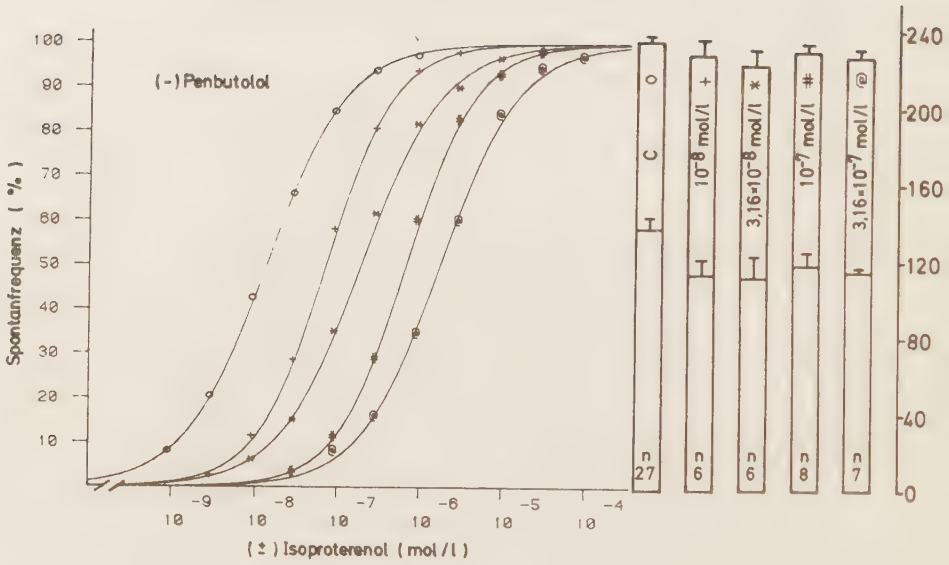

Abb. 3:

Rechtsverschiebung der Konzentrationswirkungskurven von Isoproterenol durch 10^{-8} bis $3{,}16 \times 10^{-7}$ mol/l (-) Penbutolol an spontan schlagenden rechten Vorhöfen des Meerschweinchens (linke Hälfte). Die Versuchswerte sind in % der maximalen durch IPN stimulierten Frequenz aufgetragen. Die Säulen (rechte Hälfte) geben die Ausgangsfrequenz und die durch Isoproterenol maximal stimulierte Frequenz wieder. Die vor bzw. nach Penbutolol-Applikation gemessenen Frequenzen für die Versuchsreihen mit unterschiedlichen Penbutolol-Konzentrationen sind nicht signifikant voneinander verschieden. Die Kontrollwerte vor Penbutolol sind für alle Versuche zusammengefaßt. Sie betragen: Ausgangsfrequenz 137 ± 6 min^{-1}, maximaler Frequenzanstieg nach IPN (C) 99 ± 5 min^{-1} (n = 27). Die den Kurven entsprechenden Symbole und Penbutolol-Konzentrationen sind in den Säulen angegeben.

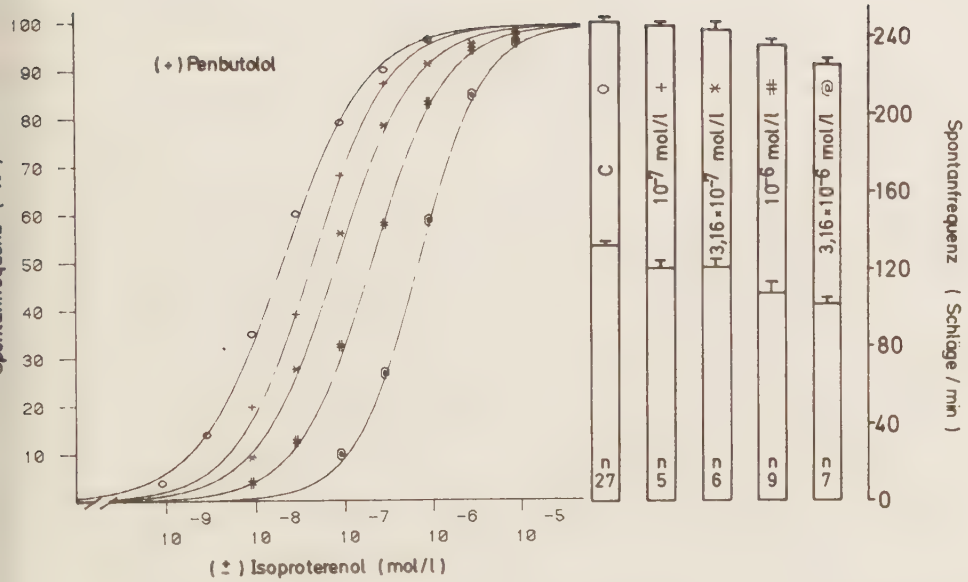

Abb. 4:

Rechtsverschiebung der Konzentrationswirkungskurven für die durch Isoproterenol ausgelöste Zunahme der Spontanfrequenz rechter Meerschweinchenvorhöfe nach Applikation von 10^{-7} bis $3{,}16 \times 10^{-6}$ mol/l (+) Penbutolol (linke Hälfte). Angabe der Versuchswerte in % des maximalen Isoproterenol-stimulierten Frequenzanstiegs. Die Säulen (rechte Hälfte) geben die Ausgangsfrequenz und die durch Isoproterenol maximal stimulierte Frequenz wieder. Die Kontrollwerte vor Penbutolol sind für alle Versuche zusammengefaßt und betragen:
Ausgangsfrequenz 132 ± 2 min^{-1}, maximaler Frequenzanstieg nach IPN (C) 115 ± 3 min^{-1} (n = 27). Die den Kurven entsprechenden Symbole und Penbutolol-Konzentrationen sowie die Versuchszahlen sind in den Säulen angegeben.

(-) bzw. (+) Penbutolol auf die durch Isoproterenol stimulierte Frequenzzunahme ergeben sich pA_2-Werte von 8,64 bzw. 7,03 (Tab. 1). (-) Penbutolol ist demnach 41-fach wirksamer als (+) Penbutolol.

3.1.2 Papillarmuskel

An Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel des Meerschweinchens bewirkt (-) Penbutolol (10^{-8} bis 3,16 x 10^{-7} mol/l) eine Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungskurven ohne Abnahme des durch Isoproterenol stimulierbaren Maximums der isometrischen Kontraktionskraft (Abb. 5). Auch (+) Penbutolol verschiebt die Konzentrations-Wirkungskurven nach rechts (Abb. 6), jedoch sind höhere Konzentrationen erforderlich (3,16 x 10^{-7} bis 10^{-5} mol/l) als bei (-) Penbutolol. Bei 10^{-5} mol/l kommt es zu einer Abnahme sowohl der Ausgangskraft wie auch des durch Isoproterenol stimulierbaren Maximums. Für (-) bzw. (+) Penbutolol betragen die aus dem Schild-Plot ermittelten pA_2-Werte für die Wirkung an Papillarmuskeln (Abb. 9, Tab. 1) 8,89 bzw. 7,09, d.h. (-) Penbutolol ist 63-fach wirksamer als (+) Penbutolol.

3.1.3 Trachea

(-) Penbutolol hemmt im Konzentrationsbereich von 10^{-8} bis 10^{-6} mol/l die durch Isoproterenol induzierte Relaxation der durch 5 x 10^{-7} mol/l Carbachol kontrahierten Trachea des Meerschweinchens (Abb. 7). Die Rechtsverschiebung der Konzentrations-Wirkungskurven für Isoproterenol erfolgt ohne signifikante Änderung des Maximaleffektes (rechte Hälfte von Abb. 7). Demgegenüber zeigt (+) Penbutolol seine β_2-rezeptorenblockierende Wirkung erst bei höheren Konzentrationen (10^{-6} bis 5 x 10^{-5} mol/l), wobei der durch Isoproterenol hervor-

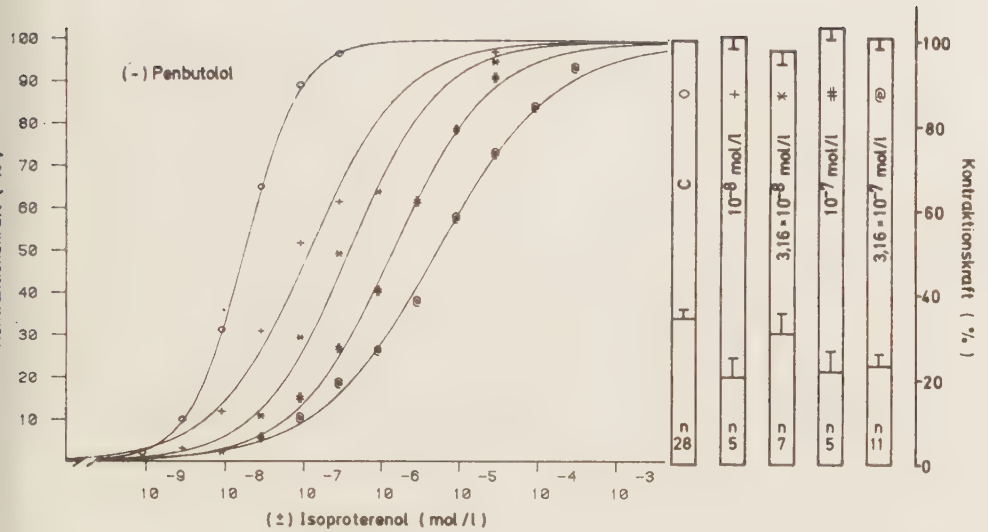

Abb. 5:
Linke Hälfte: Wirkung von (-) Penbutolol auf den Isoproterenol-stimulierten Anstieg der Kontraktionskraft von Meerschweinchenpapillarmuskeln, angegeben in % des Maximaleffektes.
Rechte Hälfte: Basale und maximale Kontraktionskraft nach Isoproterenol in % der maximalen Kontraktionskraft vor (-) Penbutololgabe (C). Der Mittelwert des Maximaleffektes aller Versuche betrug 5,8 $\pm$ 0,6 mN (n = 28). Die den Kurven entsprechenden Symbole und Penbutolol-Konzentrationen sowie die Versuchszahlen sind in den Säulen angegeben.

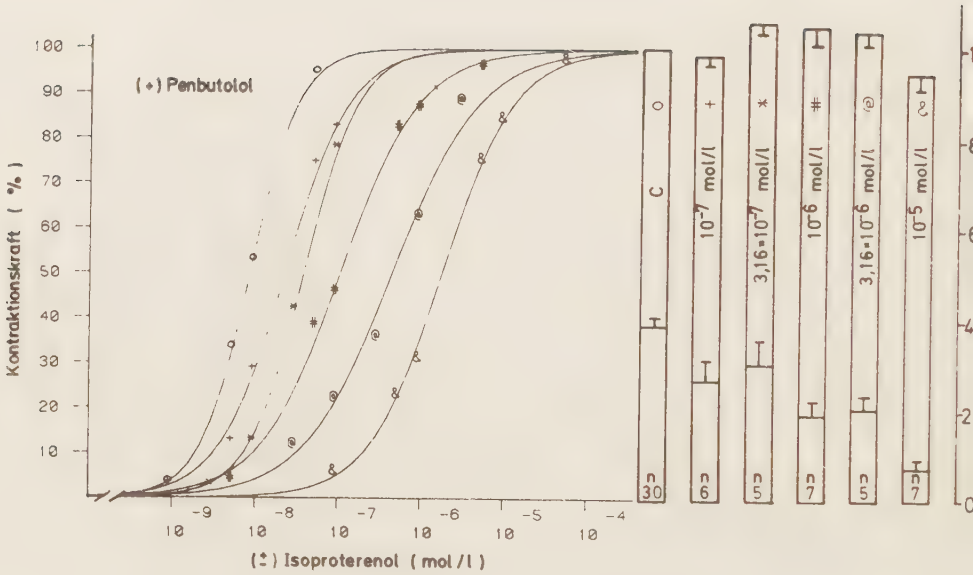

Abb. 6:

Linke Hälfte: Wirkung von (+) Penbutolol auf den Isoproterenol-stimulierten Anstieg der Kontraktionskraft von Meerschweinchenpapillarmuskeln, der in % des Maximaleffektes angegeben ist.

Rechte Hälfte: Basale und maximale Kontraktionskraft nach Isoproterenol in % der maximalen Kontraktionskraft vor (+) Penbutolol (C). Der Mittelwert des Maximaleffekte aller Versuche betrug 6,6 $\pm$ 0,6 mN. Die den Kurven entsprechenden Symbole und (+) Penbutolol-Konzentrationen sowie die Versuchszahlen sind in den Säulen angegeben.

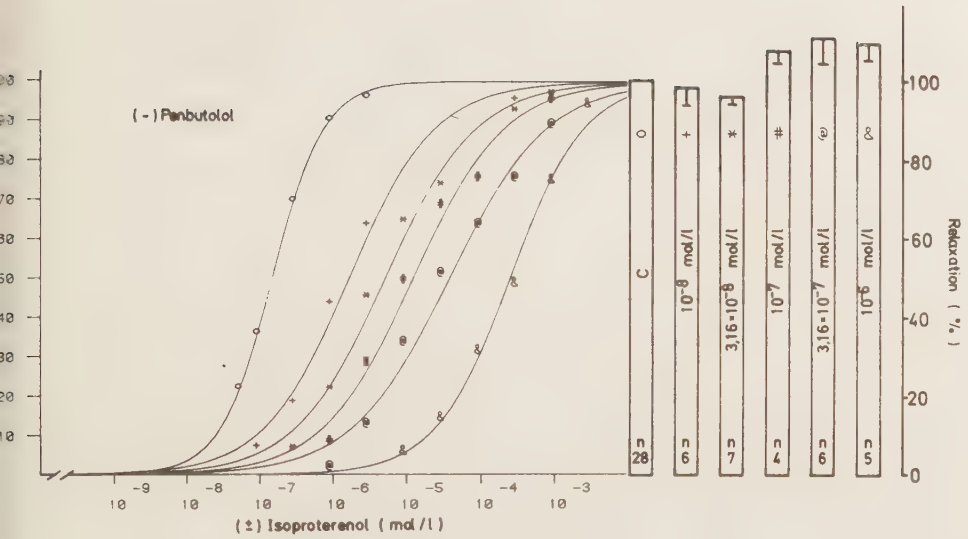

Abb. 7:
Linke Hälfte: Wirkung von (-) Penbutolol auf die Isoproterenol-induzierte Relaxation der durch 5×10^{-7} mol/l Carbachol kontrahierten Trachea des Meerschweinchens, angegeben in % des Maximaleffektes.
Rechte Hälfte: Maximale Relaxation nach Isoproterenol in % des Maximaleffektes vor (-) Penbutolol, der für alle Versuche 22,1 $\pm$ 1,1 mN betrug. Die den Kurven entsprechenden Symbole, (-) Penbutolol-Konzentrationen und Versuchszahlen sind in den Säulen angegeben.

Tab. 1:

Rechnerunterstützte Auswertung der in Abb. 9 dargestellten Schild-Plots. a ist die Steigung der Geraden und r der Korrelationskoeffizient. Es sind die Standardfehler der Schätzung angegeben (Sachs, 1974).

	pA_2		a		r	
	(-) Pbl	(+) Pbl	(-) Pbl	(+) Pbl	(-) Pbl	(+) Pbl
rechter Vorhof	8.64 ±0.04	7.03 ±0.05	0.999 ±0.04	0.973 ±0.045	0.998	0.998
Papillarmuskel	8.89 ±0.03	7.09 ±0.12	1.023 ±0.027	1.064 ±0.081	0.999	0.992
Trachea	9.03 ±0.15	6.71 ±0.2	1.010 ±0.093	0.908 ±0.015	0.988	1.000

gerufene Maximaleffekt bei 5 x 10^{-5} mol/l (+) Penbutolol deutlich geringer ist als unter Kontrollbedingungen (Abb. 8). Die durch den Schild-Plot (Abb. 9) ermittelten pA_2-Werte betragen für (-) bzw. (+) Penbutolol 9,03 bzw. 6,71 (Tab. 1). Das bedeutet, daß (-) Penbutolol eine 209-fach stärkere Wirkung auf die $ß_2$-Rezeptoren der Trachealspiralen aufweist als (+) Penbutolol.

3.2 Dauer der ß-sympatholytischen Wirkung von (-) und (+) Penbutolol im Vergleich zu anderen ß-Rezeptorenblockern

Zur Überprüfung der Dauer des $ß_1$- bzw. $ß_2$-blockierenden Effektes der lipophilen ß-Rezeptorenblocker (-) und (+) Penbutolol sowie Propranolol im Vergleich zu den stärker hydrophilen ß-Rezeptorenblockern Atenolol, Diacetolol und Acebutolol wurde an spontan schlagenden rechten Vorhöfen bzw. Trachealstreifen des Meerschweinchens nach einstündiger Applikation des ß-Rezeptorenblockers eine etwa gleich starke Hemmung des durch 10^{-8} mol/l Isoproterenol (rechte Vorhöfe) bzw. 3 x 10^{-7} mol/l Isoproterenol (Trachea) ausgelösten Effektes bewirkt und nach Auswaschung des ß-Blockers im Abstand von jeweils einer Stunde erneut Isoproterenol appliziert und anschließend gespült (Abb. 10 und 11). Während die ß-Rezeptorenblockierende Wirkung von (-) und (+) Penbutolol an beiden Geweben 5 - 6 Stunden bestehen bleibt, nimmt sie bei den übrigen ß-Rezeptorenblockern in der Reihenfolge Atenolol > Diacetolol > Acebutolol > Propranolol ab. An den rechten Vorhöfen erreicht die Frequenz nach Atenolol und Diacetolol bereits eine Stunde nach Auswaschung wieder den Ausgangswert, während sie nach Acebutolol zwei Stunden, nach Propranolol noch vier Stunden signifikant gegenüber der Kontrolle gesenkt bleibt.

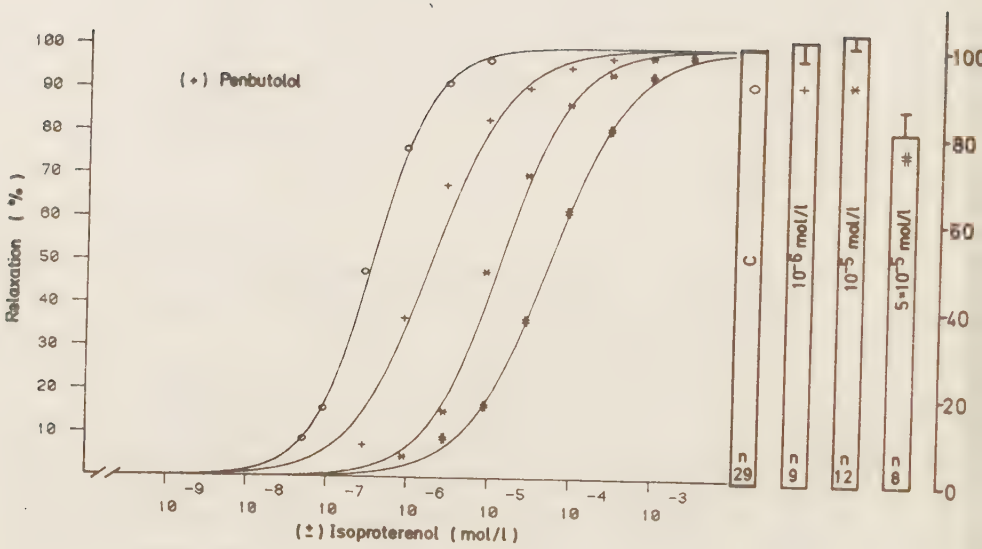

Abb. 8:

Linke Hälfte: Wirkung von (+) Penbutolol auf die Isoproterenol-induzierte Relaxation der durch 5×10^{-7} mol/l Carbacho kontrahierten Trachea des Meerschweinchens, angegeben in % des Maximaleffektes.

Rechte Hälfte: Maximale Relaxation nach Isoproterenol in % des Maximaleffektes vor (+) Penbutolol, der für alle Versuche 27,1 $\pm$ 1,2 mN betrug. Die den Kurven entsprechenden Symbole, (+) Penbutolol-Konzentrationen und Versuchszahlen sind in den Säulen angegeben.

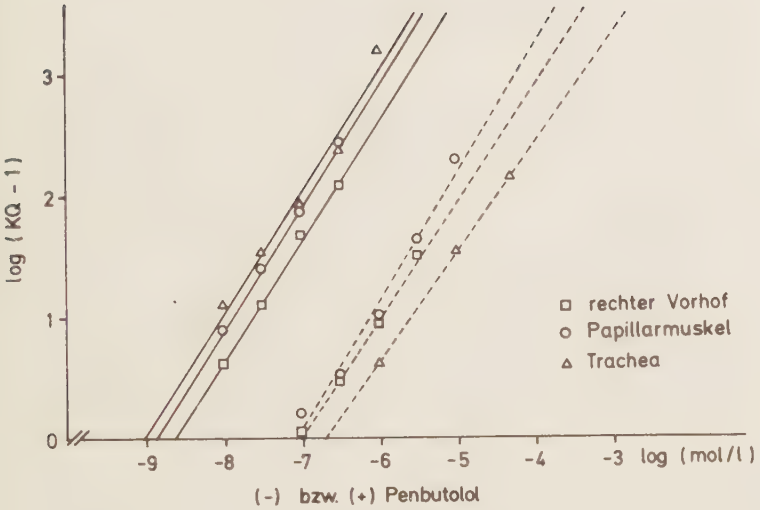

Abb. 9:
Schild-Plot für die Wirkung von (-) bzw. (+) Penbutolol (ausgezogene bzw. gestrichelte Kurven) auf die Isoproterenol-induzierten Effekte am rechten Vorhof, Papillarmuskel und an der Trachea des Meerschweinchens. Die aus den Schnittpunkten der Geraden mit der Abszisse rechnerisch ermittelten pA_2-Werte, Steigungen der Kurven und die Korrelationskoeffizienten sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Es sind die in Abb. 3 - 8 dargestellten Versuchsergebnisse verwendet worden.

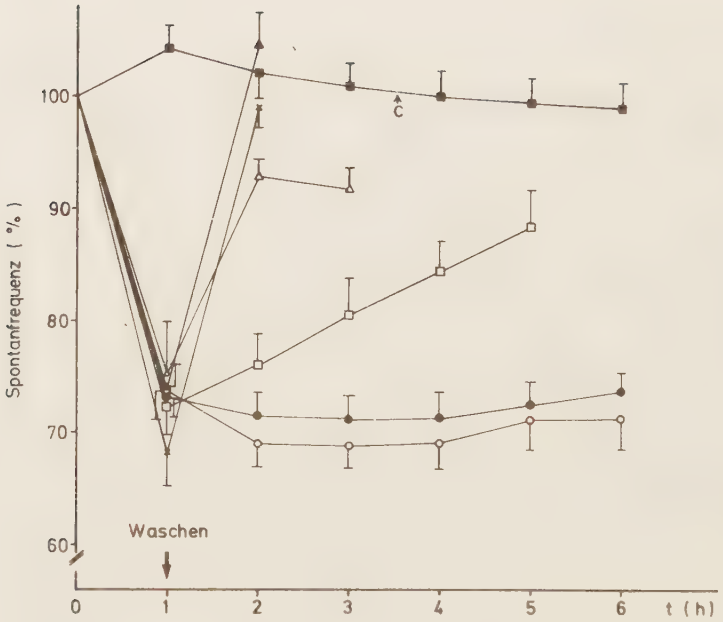

Abb. 10:
Dauer der $ß_1$-sympatholytischen Wirkung von 4 x 10^{-7} mol/l Atenolol (▲ , n=7), 4 x 10^{-6} mol/l Diacetolol (X, n=8), 8 x 10^{-7} mol/l Acebutolol (△ ,n=7), 4 x 10^{-8} mol/l Propranolol(□,n=5), 5 x 10^{-7} mol/l (+) Penbutolol(●,n=6) und 10^{-8} mol/l (-) Penbutolol(○,n=6) gegenüber der mit 10^{-8} mol/l Isoproterenol stimulierten Anstieg der Spontanfrequenz rechter spontan schlagender Vorhöfe des Meerschweinchens im Vergleich zur Kontrolle (■, n=5). Die Versuchsdaten sind in % des Isoproterenol-Effektes vor der einstündigen Einwirkung des ß-Rezeptorenblockers angegeben. Die Ausgangsfrequenz unter Kontrollbedingungen betrug im Mittel für alle Versuche (n=44) 133 $\pm$ 2 min^{-1}, der Frequenzanstieg nach Isoproterenol 60 $\pm$ 3 min^{-1} (= 100 %).

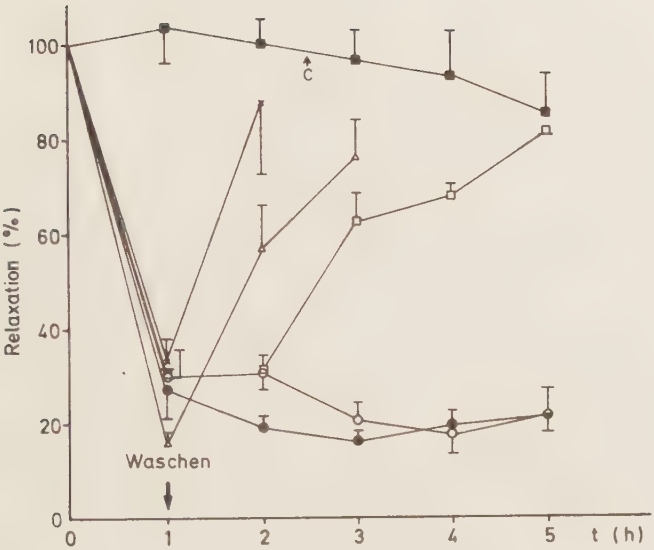

Abb. 11:
Dauer der $ß_2$-sympatholytischen Wirkung von 5 x 10^{-6} mol/l Diacetolol (X, n=4), 8 x 10^{-6} mol/l Acebutolol (△ ,n=3), 6 x 10^{-8} mol/l Propranolol (□ , n=2), 10^{-8} mol/l Penbutolol (O, n=4) und 9 x 10^{-7} mol/l (+) Penbutolol (●, n=3) im Vergleich zur Kontrolle (■ , n=5) an der Trachea. Die im Anschluß an eine Kontraktur mit 5 x 10^{-7} mol/l Carbachol durch 3 x 10^{-7} mol/l Isoproterenol ausgelöste Relaxation wurde als Vergleichswert (100 %) für die unter ß-Blockade auslösbare Relaxation herangezogen. Dieser Wert betrug unter Kontrollbedingungen im Mittel für alle Versuche 14,4 $\pm$ 1,2 mN (n = 26).

3.3 Unspezifische Membranwirkung von (-) und (+) Penbutolol

3.3.1 Rechte spontan schlagende Vorhöfe

Zur Untersuchung der Wirkung von (-) und (+) Penbutolol auf die Spontanfrequenz isolierter rechter Vorhöfe reserpinisierter Meerschweinchen wurden die Substanzen der Badlösung kumulativ zugesetzt, wobei Konzentrationen von 3×10^{-7} bis 6×10^{-5} mol/l jeweils 30 Minuten einwirkten. Zum Vergleich wurde die Spontanfrequenz von Kontrollpräparaten ohne Substanzeinwirkung alle 30 Minuten gemessen und Unterschiede zu den Penbutolol-Versuchen im ungepaarten t-Test untersucht. (-) und (+) Penbutolol senken ab 10^{-6} mol/l die Spontanfrequenz (Abb. 12), wobei der Unterschied zur Kontrolle ab 6×10^{-6} mol/l (-) Penbutolol ($EC_{50} = 1{,}4 \times 10^{-5}$ mol/l) und 3×10^{-6} mol/l (+) Penbutolol ($EC_{50} = 9{,}1 \times 10^{-6}$ mol/l) signifikant ist ($P < 0{,}05$). Dagegen besteht keine signifikante Differenz zwischen dem negativ chronotropen Effekt von (-) und (+) Penbutolol. Bei 6×10^{-5} mol/l sinkt die Spontanfrequenz unter dem Einfluß beider optischer Isomere auf weniger als 10% des Ausgangspunktes, wobei sowohl unter (-) wie auch (+) Penbutolol jeweils 3 von 6 Vorhöfen ihre Automatie einstellten. Die geringe Bedeutung der negativ chronotropen Eigenwirkung von Penbutolol am Sinusknoten ergibt sich aus dem Vergleich zur β_1-sympatholytischen Wirkung, denn die Frequenzsenkung setzt am Meerschweinchen bei einer Konzentration ein, die ca. 1 000-fach höher ist, als der Wert der Gleichgewichtskonstanten für die Blockade des positiv chronotropen Isoproterenol-Effektes.

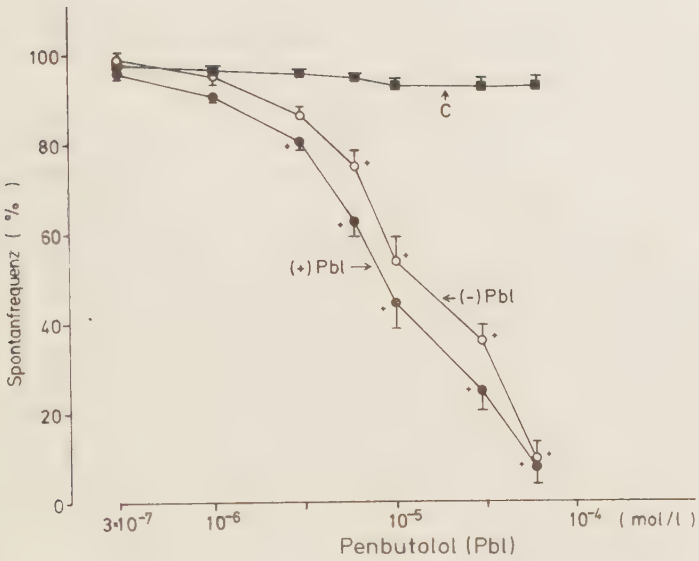

Abb. 12:
Eigenwirkung von (-) bzw. (+) Penbutolol (Pbl) auf die Spontanfrequenz rechter Vorhöfe in % der jeweiligen Ausgangswerte im Vergleich zur Kontrolle (C). Die Ausgangsfrequenzen betrugen (min^{-1}): Kontrolle 166 $\pm$ 3 (n = 6), (+) Penbutolol 152 $\pm$ 8 (n = 6) und (-) Penbutolol 157 $\pm$ 5 (n = 6). Die Frequenzmessung erfolgte bei den Kontrollen zum gleichen Zeitpunkt wie bei den mit Penbutolol behandelten Präparaten. + bedeutet signifikanter Unterschied zur Kontrolle ($p < 0,05$).

3.3.2 Papillarmuskel

An rechtsventrikulären Papillarmuskeln reserpinisierter Meerschweinchen tritt eine gegenüber der Kontrolle signifikante negativ inotrope Eigenwirkung von (-) und (+) Penbutolol bei $\geq 3 \times 10^{-7}$ mol/l ein (Abb. 13). 3×10^{-5} mol/l senken die isometrische Kontraktionskraft um ca. 90%. Die Konzentrations-Wirkungskurven für (-) und (+) Penbutolol in Abb. 13 verlaufen nahezu deckungsgleich, d.h. es besteht kein signifikanter Wirkunterschied zwischen den optischen Isomeren von Penbutolol. Die EC_{50}-Werte betragen 4,7 bzw. 4,8 x 10^{-6} mol/l für (-) bzw. (+) Penbutolol. Auch die negativ inotrope Eigenwirkung ist, wie bereits für die negativ chronotrope Eigenwirkung beschrieben (Abschnitt 3.3.1), ohne wesentliche Bedeutung, da sie bei einer Konzentration einsetzt, die dem 230-fachen der Gleichgewichtskonstanten für die Blockade der positiv inotropen Isoproterenol-Effekte an ventrikulären β_1-Rezeptoren des Meerschweinchens entspricht.

Die Abhängigkeit der negativ inotropen Wirkung von der Reizfrequenz ist in Abb. 14 in % des Effektes bei 2 Hz dargestellt. Die mit ansteigender Reizfrequenz ansteigende isometrische Kontraktionskraft wird im gesamten untersuchten Frequenzbereich von 0,1 bis 2 Hz durch (-) und (+) Penbutolol gesenkt. Trägt man die Penbutolol-Wirkung in % des bei der jeweiligen Reizfrequenz gemessenen Kontrollwertes auf, so ergibt sich bei den niedrigen Reizfrequenzen von 0,1 und 0,2 Hz eine besonders geringe, dagegen bei 0,5 bis 1 Hz eine besonders starke negativ inotrope Wirkung. Zwischen der Wirkung von (-) und (+) Penbutolol besteht im gesamten untersuchten Reizfrequenzbereich kein signifikanter Unterschied.

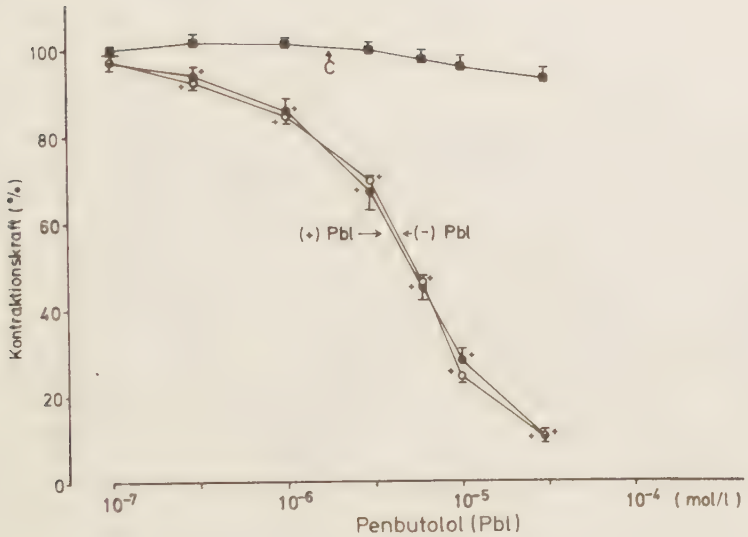

Abb. 13:
Einfluß von (+) und (-) Penbutolol (Pbl) auf die isometrische Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels in % der Ausgangswerte vor Applikation von Penbutolol im Vergleich zur Kontrolle. Die Kraftmessung erfolgte bei der Kontrolle zum gleichen Zeitpunkt wie bei den mit Penbutolol behandelten Präparaten. Die Ausgangswerte betrugen (mN): Kontrolle 3,5 $\pm$ 0,7 (n = 6), (-) Penbutolol 3,2 $\pm$ 0,4 (n = 6) und (+) Penbutolol 3,4 $\pm$ 0,4 (n = 6).
+ bedeutet signifikanter Unterschied zum jeweiligen Kontrollwert ($p < 0,05$).

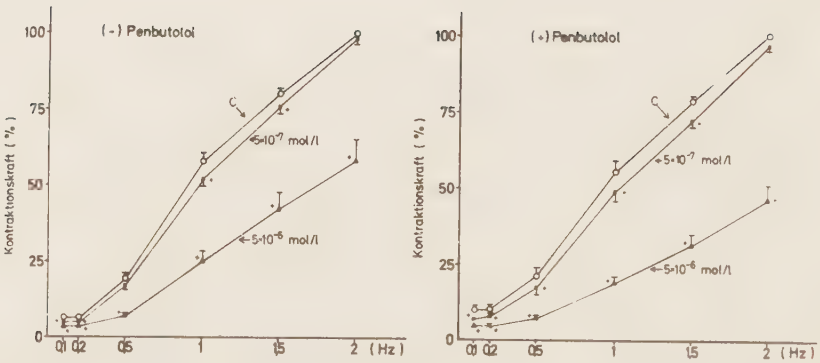

Abb. 14:
Einfluß von 5 x 10^{-7} bzw. 5 x 10^{-6} mol/l (-) und (+) Penbutolol auf die isometrische Kontraktionskraft des Meerschweinchenpapillarmuskels in Abhängigkeit von der Reizfrequenz in % der Kontrollwerte bei 2 Hz. Diese betrugen (mN): (-) Penbutolol 9,3 $\pm$ 1,1 und (+) Penbutolol 6,4 $\pm$ 1,2. Die Kontrollkurven für (-) und (+) Penbutolol sind zu einer Mittelwertskurve zusammengefaßt. + bedeutet signifikanter Unterschied zur Kontrolle bei der jeweiligen Reizfrequenz ($p < 0,05$).

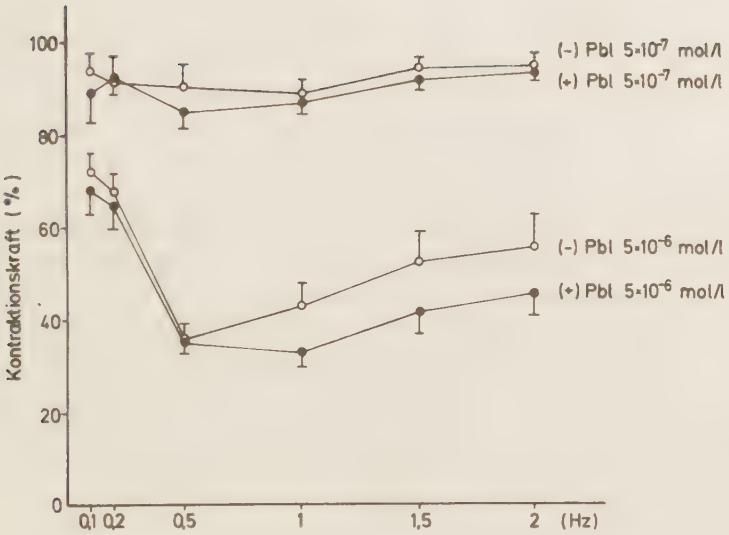

Abb. 15:
Frequenzabhängigkeit des Einflusses von 5×10^{-7} und 5×10^{-6} mol/l (-) und (+) Penbutolol (Pbl) auf die isometrische Kontraktionskraft des Meerschweinchen-papillarmuskels. Der Versuchswert ist in % des Kontroll-wertes bei der jeweiligen Frequenz angegeben. Ferner wurde eine aus Kontrollmessungen ermittelte Korrektur für die zeitliche Änderung der Frequenztreppe vorgenommen. Es wurden die Versuchsdaten der Abb. 14 verwendet.

3.3.3 Trachea

Die unspezifische Membranwirkung von (-) und (+) Penbutolol an der Trachea, die erst ab 10^{-5} mol/l einsetzt, äußert sich als Relaxation. In Abb. 16 ist die Eigenwirkung von Penbutolol mit Kontrollkurven verglichen. Die unter Kontrollbedingungen und in niedrigen Penbutolol-Konzentrationen auftretende Relaxation kommt dadurch zustande, daß die Vorspannung nur während der einstündigen Eingewöhnungsphase, nicht jedoch während der Messungen nachgeregelt wurde. Die relaxierende Eigenwirkung von (-) und (+) Penbutolol ist in Bezug auf die $ß_2$-sympatholytische Wirkung ohne wesentliche Bedeutung, denn sie setzt bei Konzentrationen ein, die ca. 10 000-fach höher liegen als die Gleichgewichtskonstante für die Blockade der durch Isoproterenol hervorgerufenen Relaxation.

3.4 Einfluß von (-) und (+) Penbutolol auf elektrophysiologische Parameter der Myokardzellmembran

Zur Charakterisierung des Einflusses von (-) und (+) Penbutolol auf die elektrophysiologischen Parameter der Myokardzellmembran wurden an linken Vorhöfen mit intrazellulären Glasmikroelektroden Aktionspotentiale abgeleitet. Die für die beiden optischen Isomeren ähnlichen Ergebnisse sind in Abb. 17 - 20 und Tabelle 2 und 3 zusammengefaßt. Das Ruhepotential bleibt bis 3×10^{-5} mol/l (-) bzw. (+) Penbutolol nahezu unverändert und nimmt erst bei 10^{-4} mol/l um ca. 3 mV ab. Ab 10^{-5} mol/l ist die Amplitude des Aktionspotentials reduziert und seine Dauer bei 30% Repolarisation (APD_{30}) erhöht. Bereits bei 10^{-7} mol/l ist für beide optische Antipoden die Aktionspotentialdauer bei 90% Repolarisation (APD_{90}) geringfügig verlängert. Die maximale Aufstrichsgeschwindigkeit des Aktionspotentials, die

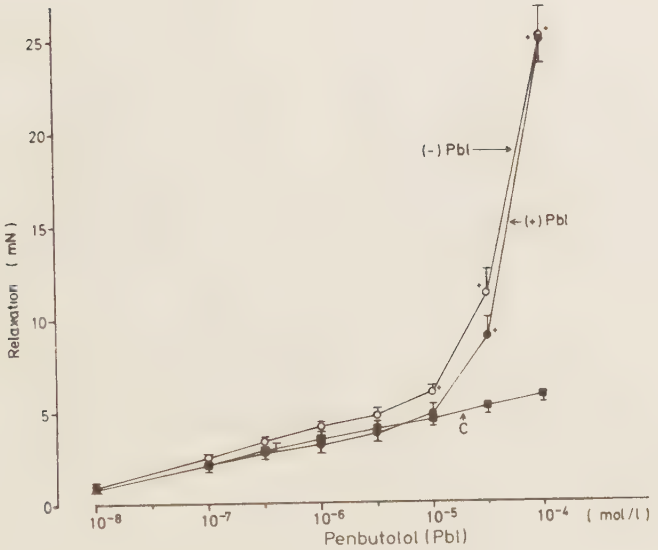

Abb. 16:
Einfluß von (-) und (+) Penbutolol (Pbl) auf die Carbacholkontraktur der isolierten Meerschweinchen-trachea. Die Kontrolltracheae (C), deren Spannung zum gleichen Zeitpunkt wie bei den Penbutolol-behandelten Präparaten gemessen wurde, zeigten während der ca. 5-stündigen Versuchsdauer eine geringfügige Relaxation. Die Carbacholkontraktur betrug (mN): Kontrolle 16,0 $\pm$ 2,0 (n = 6), (-) Penbutolol 17,8 $\pm$ 1,9 (n = 6) und (+) Penbutolol 20,5 $\pm$ 0,6 (n = 7).
+ bedeutet signifikanter Unterschied zur Kontrolle ($P < 0,05$).

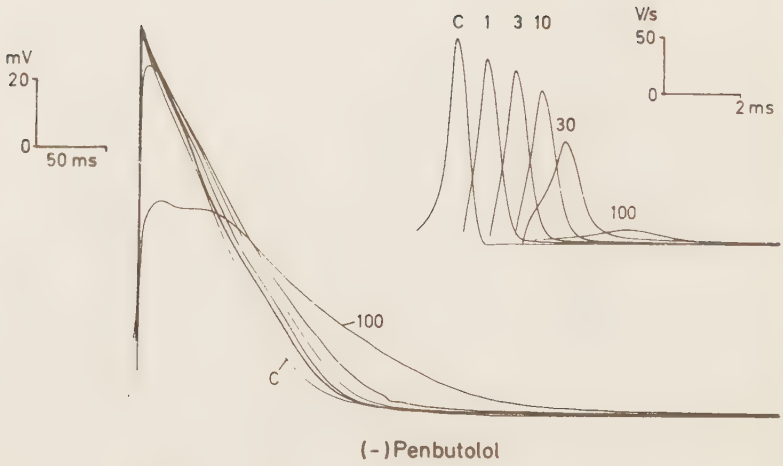

Abb. 17:
Wirkung von 1 bis 100 µmol/l (-) Penbutolol auf das Aktionspotential eines linken Meerschweinchenvorhofs (linke Hälfte, von innen nach außen) und die Anstiegssteilheit (oben rechts). Reizfrequenz 1 Hz, C = Kontrolle).

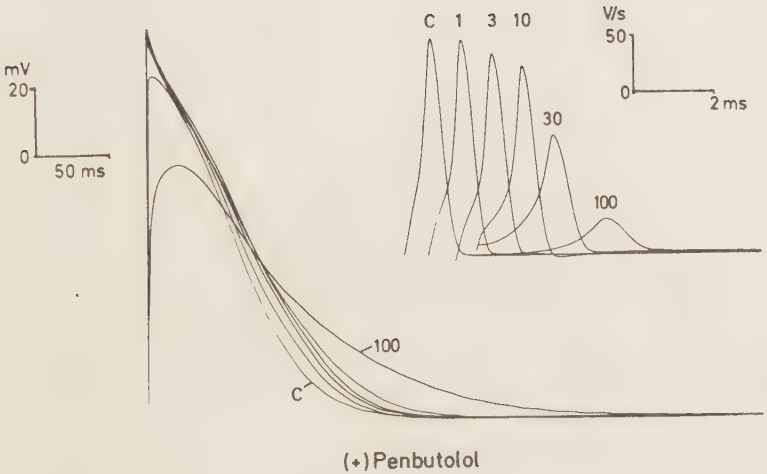

Abb. 18:
Wirkung von 1 bis 100 µmol/l (+) Penbutolol auf das Aktionspotential eines Meerschweinchenvorhofs (linke Hälfte, von innen nach außen) und die Anstiegssteilheit (oben rechts). Reizfrequenz 1 Hz, C = Kontrolle.

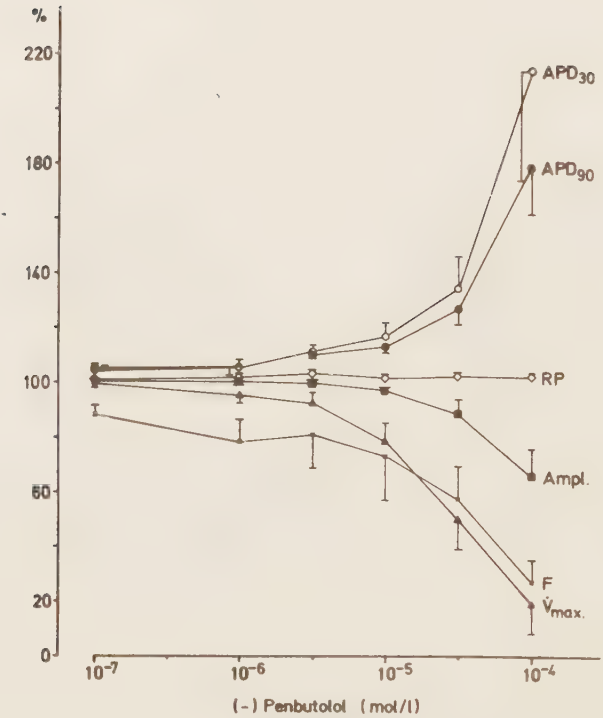

Abb. 19:

Einfluß von (-) Penbutolol auf das Ruhepotential (RP), die Amplitude (Ampl), maximale Anstiegssteilheit ($\dot{V}_{max}$) und Dauer des Aktionspotentials bei 30 % bzw. 90 % Repolarisation (APD_{30} bzw. APD_{90}) sowie die isometrische Kontraktionskraft linker Meerschweinchenvorhöfe (n = 5). Die Versuchsdaten sind in % der Ausgangswerte angegeben. Die Absolutwerte sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

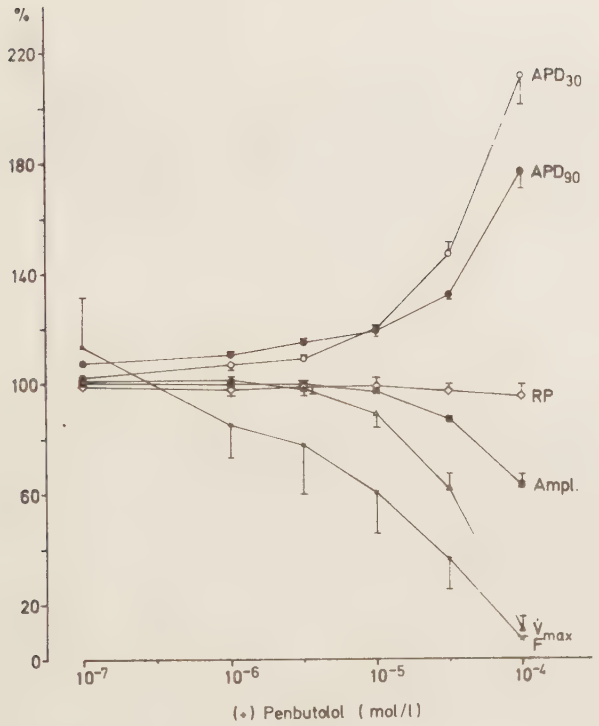

Abb. 20:
Einfluß von (+) Penbutolol auf die elektrophysiologischen Parameter der Zellmembran linker Meerschweinchenvorhöfe (n = 3). Zeichenerklärung s. Abb. 19. Die Absolutwerte sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tab. 2:
Wirkung von 10^{-7} bis 10^{-4} mol/l (-) Penbutolol auf das Ruhepotential (RP), die Amplitude (Ampl), maximale Anstiegssteilheit ($\dot{V}_{max}$) und Dauer des Aktionspotentials bei 30 % bzw. 90 % Repolarisation (APD_{30} bzw. APD_{90}) linker Meerschweinchenvorhöfe (n = 5). C = Kontrolle.

	C	10^{-7}	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}
RP [mV]	77.3 ±1.1	77.9 ±1.1	78.7 ±1.0	80.1 ±1.0	78.5 ±1.0	78.5 ±0.5	75.2 ±1 4
Ampl. [mV]	112.6 ±1.3	112.9 ±1.2	112.7 ±1.3	111.3 ±1.1	109.1 ±2.2	99.5 ±6.7	74 2 ±11 5
APD_{30} [ms]	44.0 ±6.2	45.7 ±6.2	45.8 ±5.9	45.3 ±7.2	50.6 ±6.2	56.7 ±5 0	84 9 ±6 9
APD_{90} [ms]	125 3 ±8.4	131.5 ±8.5	131.9 ±9.0	135.3 ±11.3	141.0 ±8.8	157 0 ±5.9	218 2 ±10 5
$\dot{V}_{max.}$ [V/s]	138 8 ±17.8	137.3 ±16.0	130.9 ±14 8	129.6 ±16 4	107.1 ±13 7	64 6 ±11 3	21 3 ±10 5

Tab. 3:
Wirkung von 10^{-7} bis 10^{-4} mol/l (+) Penbutolol auf die elektrophysiologischen Parameter der Zellmembran linker Meerschweinchenvorhöfe (n = 3). Zeichenerklärung s. Tab. 2.

	C	10^{-7}	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}
RP [mV]	75.4 ±3.0	74.7 ±2.8	73.8 ±2.7	74.4 ±2.5	74.5 ±2.8	73.2 ±3.0	71.9 ±4.7
Ampl. [mV]	118.1 ±3.2	118.7 ±3.4	117.9 ±3.3	117.5 ±3.6	114.4 ±3.1	102.7 ±2.4	74.1 ±3.5
APD_{30} [ms]	32.7 ±3.8	33.8 ±3.7	35.2 ±4.5	35.5 ±4.0	39.2 ±3.6	47.8 ±5.2	68.3 ±5.3
APD_{90} [ms]	105.2 ±4.4	113.2 ±4.1	116.2 ±3.9	120.7 ±3.8	125.5 ±3.6	138.8 ±3.9	186.2 ±10.3
$\dot{V}_{max.}$ [V/s]	191.5 ±2.9	192.2 ±3.1	194.0 ±2.6	189.7 ±8.3	170.0 ±9.0	117.9 ±11.7	31.5 ±6.3

als Maß für den schnellen Na^+-Einwärtsstrom herangezogen werden kann, nimmt ab 10^{-6} mol/l (-) bzw. (+) Penbutolol ab.

4. Diskussion

Die spezifische Interaktion eines adrenergen ß-Rezeptorenblockers mit dem $ß_1$- bzw. $ß_2$-Rezeptor isolierter Organpräparate hängt einerseits vom Gewebe und der Tierspezies, andererseits von den Versuchsbedingungen ab. Um Fehler bei der Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten für die Wechselwirkung zwischen ß-Rezeptorenblocker und ß-Rezeptor zu vermeiden, wurden die Versuchstiere zur Entleerung präsynaptischer Catecholaminspeicher reserpinisiert. Ferner wurden die postsynaptischen α-Rezeptoren durch Phentolamin ausgeschaltet, um ihre Stimulation durch hohe Isoproterenol-Konzentrationen zu verhindern. Zur Vermeidung der Oxidation von Isoproterenol wurde der Badlösung für jede Konzentrations-Wirkungskurve Ascorbinsäure in einer Konzentration von 50 µmol/l zugesetzt, die keinen Einfluß auf die Funktion der Organpräparate hatte. Um Desensitisierungseffekte durch mehrfache Applikation von Isoproterenol auszuschließen (Kaumann et al., 1980), wurden für jede untersuchte ß-Blocker-Konzentration neue Präparate verwendet. Diejenigen ß-Blocker-Konzentrationen, die eine wesentliche Veränderung der basalen Spontanfrequenz rechter Vorhöfe oder der Kontraktionskraft der Papillarmuskeln bzw. Trachealstreifen hervorriefen, wurden für die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten (Schild-Plot) nicht verwendet. Der ß-Blocker wirkte jeweils 1 Stunde lang ein, um die Einstellung eines Gleichgewichtes für die Reaktion mit den ß-Rezeptoren zu gewährleisten. Unter diesen kontrollierten Versuchsbedingungen ließen sich für die Hemmwirkung von Penbutolol an den verschiedenen Geweben Schild-Plots herstellen, deren Geraden

Steigungen von 0,91 bis 1,06 aufwiesen (Tab. 1). Demnach ergibt sich eine kompetitive Interaktion zwischen Agonist und Antagonist am Rezeptor, wobei jeweils ein ß-Blocker-Molekül mit einem Molekül Isoproterenol konkurrieren dürfte. (-) Penbutolol ist ein hochaffiner ß-Blocker, dessen spezifische Hemmwirkung auf den Isoproterenol-Effekt an spontan schlagenden rechten Vorhöfen, Papillarmuskeln und Tracheastreifen des Meerschweinchens durch pA_2-Werte von 8,64 bis 9,03 charakterisiert ist (Tab. 1). Die Substanz ist demnach nicht kardioselektiv. Sie ist außerdem ohne Wirkung auf die Basalfrequenz des rechten Meerschweinchenvorhofs, d.h. sie besitzt an diesem Gewebe keine intrinsische sympathomimetische Aktivität. Dies ist in Einklang mit Untersuchungen von Härtfelder et al. (1972), die an isolierten rechten Meerschweinchenvorhöfen und am narkotisierten Hund keine sympathomimetische Eigenwirkung beobachten konnten. Eine intrinsische Aktivität von (-) Penbutolol beobachteten Kaiser et al. (1980) durch Messung der Herzfrequenz an reserpinisierten Ratten sowie Nyberg et al. (1979) an Atropin-vorbehandelten Probanden unter Belastung im Vergleich zu Propranolol. Bei den Versuchen an isolierten rechten Vorhöfen lassen sich zwar parasympathische und sympathische gegenregulatorische Effekte sowie präsynaptisch vermittelte Reaktionen ausschließen, jedoch scheint der Meerschweinchenvorhof im Gegensatz zum Katzenvorhof zum Nachweis einer intrinsischen sympathomimetischen Aktivität ungeeignet zu sein (Kaumann und Lemoine, 1978).

Vergleicht man den pA_2-Wert von 8,64 für die hemmende Wirkung von (-) Penbutolol gegenüber der ($\pm$) Isoproterenol-induzierten Frequenzsteigerung mit den am gleichen Gewebe allerdings unter Verwendung von (-) Isoproterenol gemessenen Werten für ($\pm$) Propranolol von 8,6 (Kaumann et al., 1980) bzw. für ($\pm$) Acebutolol von 6,79 (Noack, 1981), so ergibt sich für (-) Penbu-

tolol ein Konzentrationsverhältnis von ca. 1 bzw. 71. Berücksichtigt man, daß die zum Vergleich herangezogenen pA_2-Werte nicht unter gleichen Bedingungen gemessen wurden (unterschiedliches $[Ca^{2+}]_o$ sowie Temperatur, Verwendung von (-) Isoprenalin), so ist (-) Penbutolol etwa so wirksam wie (±) Propranolol, dagegen um nahezu 2 Zehnerpotenzen wirksamer als Acebutolol.
Auch Giudicelli et al. (1973) beobachteten am narkotisierten Kaninchen eine gleich starke Frequenzsenkung durch (-) Penbutolol und (±) Propranolol. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Zahorsky (1982), der für Penbutolol und Propranolol eine gleich starke Hemmwirkung gegenüber einer Isoproterenol-stimulierten Frequenzsteigerung an spontan schlagenden rechten Meerschweinchenvorhöfen beobachtete.

Kaiser et al. (1980) fanden an spontan schlagenden rechten Meerschweinchenvorhöfen für (-) Penbutolol einen pA_{10}-Wert von 2,4 g/ml, entsprechend $7{,}05 \times 10^{-9}$ mol/l. Dieser Wert gibt die (-) Penbutolol-Konzentration an, die gegenüber der 10-fachen EC_{50} von Isoproterenol eine 50%-ige Hemmwirkung besitzt. Die Autoren ermittelten ein Wirkungsverhältnis gegenüber Propranolol von 2,6.

An rechten Meerschweinchenvorhöfen hat (-) Penbutolol eine 41-fach stärkere Wirkung als (+) Penbutolol. Beim Vergleich zwischen (±) und (+) Propranolol, (-) und (+) Alprenolol (Kaumann et al., 1980) bzw. (-) und (+) Oxprenolol (U' Prichard et al., 1978) wurden an rechten Katzenvorhöfen Wirkungsverhältnisse von 63, 32 bzw. 50 gefunden. Das von uns ermittelte Wirkungsverhältnis von 41 für Penbutolol stimmt recht gut mit den an der Katze gemessenen Wirkungsverhältnissen überein. Offensichtlich bestehen bezüglich der Hemmwirkung von ß-Blocker-Isomeren an vergleichbaren Geweben verschiedener Spezies keine wesentlichen Unterschiede (Kaumann et al., 1980).

Für die Hemmwirkung von Penbutolol gegenüber der Isoproterenol-induzierten Kontraktionskraftsteigerung am Ventrikelmyokard liegt bislang keine systematische Konzentrationswirkungsanalyse vor. Der pA_2-Wert von 8,89 für den Meerschweinchenpapillarmuskel weist (-) Penbutolol als eine hochaffine Substanz aus. Vergleichbare Werte für das Meerschweinchenmyokard sind für andere ß-Blocker nicht verfügbar. Da die Gleichgewichtskonstanten verschiedener ß-Blocker an linken Vorhöfen und Papillarmuskeln der Katze etwa gleich groß sind (Kaumann et al., 1980, Kaumann und Blinks, 1980) und nicht wesentlich von den Daten anderer Spezies abweichen, läßt sich mit Vorbehalt ein Vergleich von (-) Penbutolol mit der Wirkung anderer ß-Blocker an linken Vorhöfen des Meerschweinchens durchführen. An linken Meerschweinchenvorhöfen wurden pA_2-Werte von 8,8 für ($\pm$) Bupranolol, 8,7 für (-) Alprenolol, 8,5 und 8,4 für ($\pm$) Propranolol, 6,3 für ($\pm$) Sotalol (Kaumann et al., 1980; Lumley and Broadly, 1977) bzw. 6,95 für ($\pm$) Acebutolol (Noack, 1981) bestimmt, so daß die Wirkung von (-) Penbutolol um den Faktor 1,2 (Bupranolol), 1,6 (Alprenolol), 2,5 und 3,1 (Propranolol), 3,9 (Sotalol) bzw. 87 (Acebutolol) stärker ist. Aus Bindungsstudien mit (-)[^{3}H]-Alprenolol ermittelten Krawietz et al. (1976) am Ventrikelmyokard von Meerschweinchen einen K_D-Wert von 1,8 nmol/l für (-) Penbutolol, der recht gut mit dem von uns am Papillarmuskel aus funktionellen Untersuchungen ermitteltem K_D-Wert von 1,3 nmol/l übereinstimmt. Die Autoren bestimmten für (-) Propranolol einen K_D-Wert von 6,3 nmol/l. Daraus ergibt sich ein Wirkungsverhältnis der linksdrehenden Isomeren von Penbutolol und Propranolol von 3,5. Am narkotisierten Hund und am Meerschweinchenherzen nach Langendorff fanden Kaiser et al. (1980) in Bezug auf den Hemmeffekt gegenüber Isoproterenol für (-) Penbutolol eine ca. 4-fach stärkere Wirkung als für Propranolol.

Das linksdrehende Isomere von Penbutolol ist gegenüber dem rechtsdrehenden 63-fach wirksamer. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den sponta schlagenden rechten Vorhöfen. Wirkungsvergleiche der optischen Isomeren von ß-Blockern im Hinblick auf die Kontraktionskraft sind bislang vorwiegend für linke Katzenvorhöfe beschrieben worden. So ergibt sich aus dem Vergleich (-) zu (±) Bupranolol, (-) zu (+) Alprenolol bzw. (-) zu (±) Propranolol (Kaumann et al., 1980; Kaumann und Blinks, 1980) ein Wirkungsverhältni von 79 und 63 (Bupranolol), 32 (Alprenolol) bzw. 100 (Propranolol). Das von uns für Penbutolol ermittelte Verhältnis von 63 stimmt mit diesen Daten gut überein und entspricht etwa dem Faktor 50 für die Hemmwirkung der Isoproterenol-stimulierten Kontraktionskraft des rechten Vorhofs (Härtfelder et al., 1972) sowie dem Faktor 48,6 für dP/dt_{max} am narkotisierten Hund (Kaiser et al., 1980).

Der für (-) Penbutolol am mit Carbachol kontrahierten Tracheastreifen des Meerschweinchens gefundene pA_2-Wert von 9,03 für die Hemmwirkung gegenüber Isoprotere nol zeigt, daß die Substanz auch eine hohe Affinität zu $ß_2$-Rezeptoren besitzt, d.h. nicht kardioselektiv ist. Der Kardioselektivitätsindex (pA_2 Papillarmuskel- pA_2 Trachea) beträgt -0,14 und liegt in der Größenordnung anderer nicht selektiver ß-Blocker wie Propranolol 0,26 bzw. Pindolol -0,16 (Harms, 1976). Harms (1976), der Versuche mit verschiedenen ß-Blockern an linken Vorhöfen und Tracheamuskulatur des Meerschweinchens durchführte, fand für den lipophilen ß-Blocker Propranolol eine pA_2-Wert von 8,25 und für den hydrophilen kardioselektiven ß-Blocker Atenolol 5,57. Demnach ist das Verhältnis der Gleichgewichtskonstanten an der Trachea Penbutolol/Propranolol 6 und Penbutolol/Atenolo 2885.

Harms (1976) untersuchte verschiedene ß-Blocker vergleichend an linken Herzohren bzw. Bronchialmuskulatur von Meerschweinchen und Mensch. Das hohe Maß an Übereinstimmung der pA_2-Werte legt den Schluß nahe, daß die Interaktion des ß-Blockers mit dem Rezeptor an beiden Spezies ähnlich verläuft und die am Meerschweinchen erhobenen funktionellen Daten in ihrer Größenordnung auch für Humangewebe gelten dürften.
Daß (-) Penbutolol nicht kardioselektiv ist, wurde wiederholt belegt. Eine Erhöhung des Lungenwiderstandes durch Penbutolol in vivo wurde von Giudicelli et al. (1973) am Kaninchen, von Giudicelli et al. (1977) an Probanden und von Monteiro Garcia (1979) und Coleman et al. (1974) bei Patienten beobachtet.

Es ist jedoch bekannt, daß auch kardioselektive ß-Blocker eine Zunahme des Atemwegswiderstandes bewirken können, wobei der verwendeten Dosis die entscheidende Bedeutung zukommt. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß eine orale Dosis von 40 mg/die Penbutolol ohne Einfluß auf die Atemwege ist (Felder, 1981).

Die unspezifische Membranwirkung von (-) bzw. (+) Penbutolol ist nicht signifikant voneinander verschieden und setzt an rechten Vorhöfen, Papillarmuskeln bzw. Trachealstreifen des Meerschweinchens erst in ca. 1000-, 230- bzw. 10 000-fach höheren Konzentrationen ein als die durch die Gleichgewichtskonstante charakterisierte Konzentration für die spezifische Interaktion mit dem ß-Rezeptor. Die unspezifische Wirkung scheint in erster Linie mit der Lipophilie zusammenzuhängen. Die Verteilungskoeffizienten von (-) Penbutolol, (+) Propranolol bzw. ($\pm$) Acebutolol in n-Octanol/H_2O bei Zimmertemperatur und pH 7,4 betragen 50, 14, bzw. 0,7 (Hajdu und Damm, 1979; Noack, 1981), die EC_{50}-Werte für die negativ chronotrope Eigenwirkung für

(-) Penbutolol 1,4 x 10^{-5} (s. Abb. 12), Propranolol 7,2 x 10^{-6} bzw. Acebutolol 4,4 x 10^{-4} mol/l (Noack, 1981). Die von Zahorsky (1982) angegebenen Werte liegen zwar deutlich höher, zeichnen jedoch auch die hydrophilen Substanzen durch eine vielfach geringere unspezifische Wirkung aus. Der Autor gibt für die negativ chronotrope und inotrope Eigenwirkung an rechten bzw. linken Vorhöfen folgende EC_{50}-Werte (mol/l) an: (-) Penbutolol = Propranolol $\sim$ 5 x 10^{-5}, Acebutolol 7 x 10^{-4}, Atenolol $\sim$ 3 x 10^{-2}.

Besonders deutlich kommt der Unterschied der physikalisch-chemischen Eigenschaften bei der Wirkdauer zum Ausdruck. Während an rechten Vorhöfen und Trachealstreifen des Meerschweinchens (-) und (+) Penbutolol eine lang anhaltende unverminderte Hemmwirkung auf die ß-Rezeptoren ausüben, nimmt die Wirkung von Propranolol langsam, die von Atenolol $\sim$ Diacetolol > Acebutolol dagegen rasch ab. Diese Beobachtung ist für den klinischen Einsatz von großer Bedeutung, denn sie ist eine Erklärung dafür, warum (-) Penbutolol bei einer Plasmahalbwertszeit von 1 - 3 h eine Langzeitwirkung bis zu 24 Stunden aufweist (Petersen et al., 1974; Baird et al., 1977; Müller et al., 1979a; Müller et al., 1979b; Hillis et al., 1980; Houtzagers et al., 1980). Die längere Wirkdauer von Penbutolol im Vergleich zu Propranolol wurde auch von Kaiser et al. (1980) am isolierten Meerschweinchenherzen nachgewiesen.

Die Konzentrationen von (-) und (+) Penbutolol, die am Vorhof des Meerschweinchens zu einer Abnahme von $\dot{V}_{max}$ des Aktionspotentials führen, liegen um ca. 3 Zehnerpotenzen höher als die den pA_2-Werten für die Beta-Rezeptorenblockade am Ventrikelmyokard entsprechenden Konzentrationen. Die Abnahme von $\dot{V}_{max}$ läßt sich als Abnahme des schnellen Na^+-Einstroms durch die Myokardzellmembran deuten und entspricht der unspezifischen, "chinidinartigen" Wirkung. Die Na^+-inhibitorische Wirkkomponente ist für das (-) und (+) Isomere von Penbutolol etwa gleich stark. Tarr et al. (1973) konnten mit Hilfe der voltage clamp Technik (Methode der doppelten Saccharose-Trennwand) für (-) und (+) Propranolol eine etwa gleich starke Abnahme der maximalen Leitfähigkeit der Na^+-Kanäle am Vorhof des Frosches beobachten. Dies ist zu erwarten, wenn man annimmt, daß in Analogie zu den Lokalanästhetika die Lipophilie für die Abnahme des Na^+-Einstroms verantwortlich ist. Sada und Ban (1981) konnten an Meerschweinchenpapillarmuskeln für $\dot{V}_{max}$ unter "rested state" Bedingungen (niedrige Reizfrequenz, Stimulation alle 37 Sekunden) eine Korrelation zwischen Lipophilie und Senkung von $\dot{V}_{max}$ nach 30 Minuten nachweisen. Die lipophilen ß-Rezeptorenblocker Propranolol und Alprenolol nahmen in ihrer Wirkung jedoch noch bis 60 Minuten zu, wodurch die Korrelation ungünstiger wurde. Es muß ferner berücksichtigt werden, daß unter schnellerer Stimulation der Präparate (z.B. 1 Hz in unseren Versuchen) die Wirkung auf $\dot{V}_{max}$ zunimmt ("use-dependence"), so daß dann die Na^+-inhibitorische Wirkung nicht vollständig parallel zur Lipophilie verlaufen muß (Sada und Ban, 1981).

Auch Kaiser (1980) beobachtete erst bei sehr hohen Penbutolol-Konzentrationen ($\geq$ 30 µmol/l) eine Abnahme von $\dot{V}_{max}$ am Papillarmuskel des Meerschweinchens, wobei

im Unterschied zu unseren Untersuchungen das (+) Isomere signifikant wirksamer als das (-) Isomere war. Dieser Unterschied wurde auch für Propranolol beobachtet, ließ sich jedoch statistisch nicht sichern.

Sowohl (+) wie auch (-) Penbutolol verlängern die effektive Refraktärzeit von Zellen des linken Vorhofs ab 3 x 10^{-6} mol/l in etwa gleichem Ausmaß. Ein Vergleich mit den Ergebnissen von Kodoma et al. (1978) bzw. Kaiser (1980) für den Papillarmuskel des Hundes bzw. Meerschweinchens ergibt eine gegenüber dem Vorhof deutlich geringere ventrikuläre Wirkung auf die Aktionspotentialdauer. Dieser Befund gilt auch für die Wirkung von INPEA auf die APD_{90} am Vorhof- bzw. Ventrikelmyokard des Kaninchens (Singh und Vaughan Williams, 1971). Jedoch ergibt sich für die verschiedenen Beta-Rezeptorenblocker keine einheitliche Wirkung auf die Aktionspotentialdauer. Propranolol-Konzentrationen von 3 mg/l waren ohne wesentliche Wirkung auf die Dauer des Aktionspotentials am Ventrikelmyokard des Hundes (Davis und Tempte, 1968), während Pindolol und Oxprenolol am Meerschweinchenpapillarmuskel sogar eine Verkürzung der APD_{50} und APD_{90} bewirkten (Sada und Ban, 1980). Pindolol war in Konzentrationen, die zu einer Abnahme von $\dot{V}_{max}$ führten, ohne Wirkung auf die APD_{90} des Kaninchenvorhof- bzw. Ventrikelmyokards (Singh und Vaughan Williams, 1971). Purkinje-Fasern reagierten in Anwesenheit der Beta-Rezeptorenblocker Penbutolol, Pindolol oder Propranolol mit einer Abnahme der Aktionspotentialdauer (Davis und Tempte, 1968; Kumakura und Somani, 1974; Kodoma et al., 1978; Pruett et al., 1980), wobei das Razemat von Propranolol etwa gleich stark wirkte, wie die gleiche Konzentration des d-Isomeren (Pruett et al., 1980). Auch Tomlinson et al. (1980) beobachteten eine etwa gleich starke Zunahme der funktionellen Refraktärzeit durch (-) und (+) Propranolol an isolierten linken Rattenvorhöfen.

Wie unsere Untersuchungen an Meerschweinchenpapillarmuskeln zeigten, besteht auch bezüglich der negativ inotropen Wirkung von (-) bzw. (+) Penbutolol kein signifikanter Unterschied. Ein ähnlicher Befund ergab sich für die negativ inotrope Wirkung der optischen Isomeren von Propranolol auf den Meerschweinchenvorhof wie auch für die lokalanästhetische Wirksamkeit am peripheren Nerven (Barrett und Cullum, 1968). Für die membranstabilisierende Wirkung scheint demnach nicht die spezifische Interaktion der optisch isomeren Formen mit der Membran, sondern eher die Lipidlöslichkeit von Bedeutung zu sein (Sada und Ban, 1980; 1981).

5. Zusammenfassung

Zur Charakterisierung der ß-sympatholytischen Wirkung, der unspezifischen Membranwirkung und der pharmakodynamischen Wirkdauer von (-) und (+) Penbutolol wurden Untersuchungen an isolierten linken und spontan schlagenden rechten Vorhöfen, rechtsventrikulären Papillarmuskeln und Tracheastreifen des Meerschweinchens durchgeführt. Die Präparate wurden mit kumulativ ansteigenden Konzentrationen von Isoproterenol in Abwesenheit und Gegenwart von Penbutolol stimuliert. Der Einfluß auf die elektrophysiologischen Membranparameter wurde mit Hilfe intrazellulärer Glasmikroelektroden an linken Vorhöfen bestimmt. Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

1) An rechten spontan schlagenden Vorhöfen bewirken (-) und (+) Penbutolol eine kompetitive Verdrängung von Isoproterenol aus seinen Bindungsstellen. Die pA_2-Werte für (-) bzw. (+) Penbutolol betragen 8,64 bzw. 7,03, d.h. (-) Penbutolol ist 41-fach wirksamer als das (+) Isomere.
2) Für den kompetitiven Antagonismus von (-) bzw. (+) Penbutolol an rechtsventrikulären Papillarmuskeln ergeben sich pA_2-Werte von 8,89 bzw. 7,09, d.h. (-) Penbutolol ist 63-fach wirksamer als das (+) Isomere.
3) Auch an der Trachea besteht für (-) bzw. (+) Penbutolol ein kompetitiver Antagonismus, für den sich pA_2-Werte von 9,03 bzw. 6,71 ergeben. Demnach ist (-) Penbutolol 209-fach stärker wirksam als das (+) Isomere.
4) An spontan schlagenden rechten Vorhöfen und an Tracheastreifen ist die Dauer der ß-sympatholytischen Wirkung von (-) und (+) Penbutolol nach 6 Stunden nahezu vollständig erhalten, während die Wirkung von Propranolol während 5 Stunden, die von Acebutolol während 3 Stunden langsam abnimmt. Die Wirkung der hydrophilen ß-Rezeptorenblocker Diacetolol und

Atenolol ist bereits nach 1 Stunde aufgehoben. Demnach korreliert die pharmakodynamische Wirkdauer der Substanzen mit ihrer Lipophilie.

5) Die Senkung der Spontanfrequenz durch (-) bzw. (+) Penbutolol ist etwa gleich stark; die EC_{50}-Werte betragen $1{,}4 \times 10^{-5}$ bzw. $9{,}1 \times 10^{-6}$ mol/l.

6) Auch die negativ inotrope Wirkung ist für (-) bzw. (+) Penbutolol etwa gleich stark, denn die EC_{50}-Werte betragen $4{,}7 \times 10^{-6}$ bzw. $4{,}8 \times 10^{-6}$ mol/l. Die Senkung der Kontraktionskraft ist für beide optisch isomeren Formen bei einer Reizfrequenz von 0,5 bis 1 Hz am stärksten.

7) Die unspezifische Membranwirkung von (-) und (+) Penbutolol führt an der Trachea zu einer Relaxation, ist für beide Stereoisomere etwa gleich stark und setzt erst ab 10^{-5} mol/l ein. Diese Konzentration ist etwa 10.000-fach höher als die dem pA_2-Wert entsprechende Gleichgewichtskonzentration für die $ß_2$-sympatholytische Wirkung.

8) (-) und (+) Penbutolol verlängern die Aktionspotentialdauer bei 30 bzw. 90 % Repolarisation, senken die Anstiegssteilheit des Aktionspotentials ab 3×10^{-6} mol/l und reduzieren die Amplitude ab 3×10^{-5} mol/l.

(-) Penbutolol ist demnach ein hochaffiner, nicht selektiver ß-Rezeptorenblocker mit 40- bis 200-fach stärkerer ß-sympatholytischer Wirkung als (+) Penbutolol. Beide optischen Antipoden bewirken eine etwa gleich starke unspezifische Membranwirkung, die an den verschiedenen Geweben bei 200- bis 10.000-fach höheren Konzentrationen auftritt, als sie für die ß-sympatholytische Wirkung notwendig sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Barrett, A.M., Cullum, V.A.: The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias.
Br. J. Pharmacol. 34, 43-55 (1968)

2. Baird, I.M., Hill, H., Ings, R.M.J., Johnson, K.I., McEwen, J.: Dynamic and kinetic comparison of penbutolol and Propranolol in healthy volonteers.
Brit. J. clin. Pharmacol. 4, 386 P (1977)

3. Bolte, H.-D.: Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1979

4. Coleman,A.J., Leary, W.P., Asmal, A.C.: Isoproterenol blockade in man; comparison between penbutolol and acebutolol.
Curr. Ther. Res., 16, 64-79 (1974)

5. Davis, L.D., Tempte, J.V.: Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers of the dog.
Circ. Res. 22, 661-677 (1968)

6. Felder, K.: Einfluß von Betapressin^{R} auf Atemgrößen und Belastungs-EKG von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Ther. Ggw. 120, 559-570 (1981)

7. Frishman, W.H.: Clinical pharmacology of the beta-adrenoceptor blocking drugs.
Appleton-Century-Crofts, New York, 1980

8. Giudicelli, J.F., Boissier, J.R., Dumas, Y., Advenier, C.: Effets comparés de quelques inhibiteurs ß-adrénergiques sur la résistance pulmonaire chez le cobaye.
C.R.Soc. Biol., 167, 232-237 (1973)

9. Giudicelli, J.F., Richer, C., Chauvin, M., Berdeaux, A.: Effets ß-adrénolytiques comparés du penbutolol et du propranolol chez l'homme.
J. Pharmacol. (Paris) 8, 241-242 (1977)

10. Härtfelder, G., Lessenich, H., Schmitt, K.:
Penbutolol (Hoe 893 d) ein neues, stark wirksames ß-Sympatholytikum mit langer Wirkungsdauer.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 22, 930-932 (1972)

11. Hajdu, P., Damm, D.:
Physico-chemical and analytical studies of penbutolol.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 29, 602-606 (1979)

12. Harms, H.H.: Isoproterenol antagonism of cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agents: a comparative study of human and guinea-pig cardiac and bronchial beta-adrenergic receptors.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 199 (2), 329-335 (1976)

13. Hellenbrecht, D., Lemmer, B., Wiethold, G., Grobecker,H.: Measurement of hydrophobicity, surface activity, local anaesthesia, and myocardial conduction velocity as quantitation parameters of the non-specific membrane affinity of nine ß-adrenergic blocking agents. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 277, 211-226 (1973)

14. Hillis, W.S., Tweddel, A.C., Murray, R.G., Lawrie, T.D.V.: Comparative study of the effects of penbutolol and propranolol in the treatment of angina pectoris. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30, 1595-1599 (1980)

15. Houtzagers, J.J.R., Chadha, D.R.: A double-blind study of once-versus twice-daily dose of penbutolol on the tolerance in stable angina pectoris. Curr. ther. Res. 28, 515-519 (1980)

16. Howe, R., Shanks, R.G.: Optical isomers of propranolol. Nature (London) 210, 1336-1338 (1966)

17. Kaiser, J.: Untersuchungen zur Spezifität der Wirkungen von Penbutolol und Propranolol unter Berücksichtigung der optischen Isomere. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30, 427-432 (1980)

18. Kaiser, J., Härtfelder, G., Lindner, E., Schölkens, B.: Zur Pharmakologie des ß-Rezeptorenblockers Penbutolol. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30, 420-427 (1980)

19. Kaumann, A.J., Blinks, J.R.: ß-adrenoceptor blocking agents as partial agonists in isolated heart muscle: Dissociation of stimulation and blockade. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 237-248 (1980)

20. Kaumann, A.J., Lemoine,H.: Vergleich der Affinitäten von Bupranolol und seinen Metaboliten mit denen anderer ß-Rezeptor-Hemmer. In: Betablocker, 1. Betadrenol-Symposion, Frankfurt 1977, S. 4-8, Hrsg. K.H. Rahn, A. Schrey. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1978

21. Kaumann, A.J., McInerny, T.K., Gilmour, D.P., Blinks,J.R.: Comparative assessment of ß-adrenoceptor blocking agents as simple competitive antagonists in isolated heart muscle: Similarity of inotropic and chronotropic blocking potences against isoproterenol. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 219-236 (1980)

22. Kodoma, I., Shimizu, T., Iwamura, N., Hirata, Y., Toyama, J., Yamada, K.: Effects of l-penbutolol (Hoe 893d) on the transmembrane potentials of canine Purkinje fibers and ventricular muscle fibers. Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 231, 232-242 (1978)

23. Krawietz, W., Poppert, D., Erdmann, E., Glossmann, H., Struck, C.J., Konrad, C.: ß-adrenergic receptors in guinea-pig myocardial tissue. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 295, 215-224 (1976)

24. Kumakura, S., Somani, P.: The effect of LB-46, a ß-adrenoceptor blocking drug, on isolated normal and ouabain-intoxicated Purkinje fibers of the dog. Eur. J. Pharmacol. 25, 335-350 (1974)

25. Lumley, P., Broadley, K.J.: Evidence from agonist and antagonist studies to suggest that the $ß_1$-adrenoceptors subserving the positive inotropic and chronotropic responses of the heart do not belong to two separate subgroups. J. Pharm. Pharmacol. 29, 598-604 (1977)

26. Monteiro Garcia, P.: Clinical trial with penbutolol in outpatients with arterial hypertension. Rev. bras. med. 36, 601-606 (1979)

27. Mueller, F.O., Hundt, H.K.L., Bromley, P.A., Torres, J., Vanderbeke, O.: Single and divided doses of penbutolol. Clin. Pharmacol. Ther. 25, 528-535 (1979a)

28. Mueller, F.O., Malan, J., Hundt, H.K.L.: Penbutolol versus propranolol after oral and intravenous administration in man. S. Afr. J. Sci. 75, 320 (1979b)

29. Noack, E.: Untersuchungen zur spezifisch adrenolytischen und unspezifisch kardiodepressiven Wirkung des ß-Rezeptorenblockers Acebutolol. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 31, 1410-1416 (1981)

30. Nyberg, G., Wilhelmsson, C., Vedin, A.: Intrinsic sympathomimetic activity of penbutolol. Eur. J. Clin. Pharmacol. 16, 381-386 (1979)

31. Petersen, P., Becker, H.J., Becker, C.D., Kaltenbach,M.: Bestimmung des Wirkungseintritts und der Wirkungsdauer verschiedener Beta-Sympatholytika. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1093-1095 (1974)

32. Pruett, J.K., Walle, T., Walle, U.K.: Propranolol effects on membrane repolarization time in isolated canine Purkinje fibers: Threshold tissue content and the influence of exposure time. J. Pharmacol. Exp. Ther. 215, 539-543 (1980)

33. Sachs, L.: Angewandte Statistik, Planung und Auswertung, Methoden und Modelle. 4. Auflage, Kap. 5, Abschnitt 543, S. 319, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974

34. Sada, H., Ban, T.: Effects of acebutolol and other structurally related beta-adrenergic blockers on transmembrane action potential in guinea-pig papillary muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 215, 507-514 (1980)

35. Sada, H., Ban, T.: Time-independent effects on cardiac action potential upstroke velocity (resting block) and lipid solubility of beta-adrenergic blockers.
Experientia 37, 171-172 (1981)

36. Schild, H.O.: pA, a new scale for the measurement of drug antagonism.
Br. J. Pharmacol. 2, 189-206 (1947)

37. Singh, B.N., Vaughan Williams, E.M.: Effects on cardiac muscle of the ß-adrenoceptor blocking drugs INPEA and LB 46 in relation to their local anaesthetic action on nerve.
Br. J. Pharmacol. 43, 10-22 (1971)

38. Tarr, M., Luckstead, E.F., Jurewicz, P.A., Haas, H.G.: Effect of propranolol on the fast inward sodium current in frog atrial muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 599-610 (1973)

39. Tomlinson, D.R., Haworth, S.C., Harmsworth, N.J., Ross, A.M.: The effects of the optical isomers of propranolol on refractory period in rat isolated myocardium.
J. Pharm. Pharmacol. 32, 693-696 (1980)

40. U'Prichard, D.C., Bylund, D.B., Snyder, S.H.: (+)-[^{3}H]-epinephrine and (-)-[^{3}H]-dihydroalprenolol binding to $ß_1$ and $ß_2$ noradrenergic receptors in brain, heart, and lung membranes.
J. Biol. Chem. 253, 5090-5102 (1978)

41. Zahorsky, R.: Influence of several ß-adrenoceptor blocking drugs on isolated atria of guinea-pigs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 319, Suppl. 144, R 68 (1982)

Lebenslauf

Am 10. Nov. 1954 wurde ich, Gunter Ulrich Gustav N e u s e r, wohnhaft in 3512 Reinhardshagen, Berliner Str. 22, als jüngster Sohn des Stadtamtsrates Herbert N e u s e r und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Witte, in Remscheid geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule Remscheid-Goldenberg (April 1961 bis April 1965) wechselte ich zum Schuljahr 1965/66 auf das staatl. neusprachliche Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium in Remscheid, an dem ich im Mai 1973 mein Abitur ablegte.

Vom Sommersemester 1974 bis zum Wintersemester 1980/81 studierte ich an der Universität zu Köln Humanmedizin. Nach dem Praktischen Jahr am Akademischen Lehrkrankenhaus Köln-Porz bestand ich am 11. Mai 1981 vor dem Landesprüfungsamt Düsseldorf erfolgreich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im Juni 1981 erhielt ich durch den Herrn Regierungspräsidenten in Köln die Approbation zum Arzt. Vom Wintersemester 1981/82 bis zum Sommersemester 1982 studierte ich als Promotionshörer im Fach Medizin an der Universität zu Düsseldorf, wo ich als Doktorand am Institut für Pharmakologie (Dir. Prof. Dr. G r e e f f) unter Leitung von Herrn Doz. Dr. Dr. U. B o r c h a r d tätig war.

Seit Juli 1982 arbeite ich als Assistenzarzt an der Abt. für Anaesthesie und Intensivmedizin des Kreiskrankenhauses Goslar.

Reinhardshagen, den 2. Juli 1982

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353